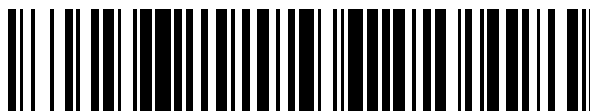


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 985**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2000 E 08151945 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1977751**

54 Título: **(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol como agente antiúlcera**

30 Prioridad:

17.06.1999 JP 17150999

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

28.10.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI OSAKA, JP**

72 Inventor/es:

**FUJISHIMA, AKIRA;
AOKI, ISAO y
KAMIYAMA, KEIJI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 426 985 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

(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol como agente antiúlceras

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un cristal de un compuesto de bencimidazol que exhibe acción antiúlceras.

5 TÉCNICA ANTERIOR

El compuesto 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo que tiene acción antiúlceras se consigna en JP-A-61-50978, etc.

Existe demanda de un agente antiúlceras que sea más estable y excelentemente absorbible.

EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

10 Por tener azufre quiral en su estructura molecular, el compuesto 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol existe en dos clases de isómeros ópticos. Después de investigación intensa, los autores de la presente invención han alcanzado éxito en la resolución óptica y la cristalización del isómero (R) de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, y han encontrado por primera vez que este cristal sirve satisfactoriamente como producto farmacéutico, han realizado investigaciones posteriores basadas en este descubrimiento, y han desarrollado así la presente invención.

De acuerdo con ello, la presente memoria descriptiva se refiere a:

[1] un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo;

[2] un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol;

20 [3] un cristal de acuerdo con el párrafo [2] anterior en el cual el patrón de análisis por difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en las separaciones interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 Angstrom;

[4] una composición farmacéutica que comprende el cristal de acuerdo con el párrafo [1] anterior;

[5] una composición farmacéutica de acuerdo con el párrafo [4] anterior, que tiene por objeto el tratamiento o la prevención de la úlcera digestiva;

25 [6] un método para tratamiento o prevención de la úlcera digestiva en un mamífero que se encuentra en necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva del cristal de acuerdo con el párrafo [1] anterior con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutica mente aceptable;

[7] uso del cristal de acuerdo con el párrafo [1] anterior para fabricar una composición farmacéutica para tratamiento o prevención de la úlcera digestiva, etcétera.

30 La "sal" de "(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo" incluye, por ejemplo, sales metálicas, sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos básicos, etcétera. Se prefieren sales fisiológicamente aceptables.

35 Las sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sal de sodio y sal de potasio; y sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio y sal de bario. Las sales con bases orgánicas incluyen, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletlenodiamina, etc. Las sales con aminoácidos básicos incluyen, por ejemplo, sales con arginina, lisina, etc.

El cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo puede ser un hidrato o no.

40 Dicho "hidrato" incluye 0,5 hidrato a 5,0 hidrato. Entre otros, se prefieren 0,5 hidrato, 1,0 hidrato, 1,5 hidrato, 2,0 hidrato y 2,5 hidrato. Es más preferido el 1,5 hidrato.

45 El cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo puede producirse sometiendo 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo a resolución óptica, o sometiendo 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol a una oxidación asimétrica para obtener el isómero (R), seguido por cristalización del isómero resultante.

Métodos de resolución óptica incluyen métodos conocidos per se, por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómeros, etcétera. La oxidación asimétrica incluye un método conocido per se.

5 El "método de recristalización fraccionada" incluye un método en el cual se forma una sal entre un racemato y un compuesto ópticamente activo [v.g., ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.], sal que se separa por recristalización fraccionada etc., y, en caso deseado, se somete a un proceso de neutralización, para dar un isómero óptico libre.

10 El "método de columna quiral" incluye un método en el cual se aplica un racemato o una sal del mismo a una columna para separación de isómeros ópticos (columna quiral). En el caso de la cromatografía líquida, por ejemplo, los isómeros ópticos se separan por adición de un racemato a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (producida por Tosoh Corporation) o la serie DAICEL CHIRAL (producida por Daicel Corporation), y revelado del racemato en agua, un tampón (v.g., tampón de fosfato), un disolvente orgánico (v.g. hexano, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, trietilamina, etc.), o una mezcla de dichos disolventes. En el caso de la cromatografía de gases, por ejemplo, se utiliza una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB
15 (producida por GL Science) para separar los isómeros ópticos.

20 El "método de diastereoisómeros" incluye un método en el cual un racemato y un reactivo ópticamente activo se hacen reaccionar (preferiblemente, se hace reaccionar un reactivo ópticamente activo en la posición 1 del grupo bencimidazol) para dar una mezcla de diastereoisómeros, que se somete luego a medios de separación ordinarios (v.g., recristalización fraccionada, cromatografía, etc.) para obtener cualquiera de los diastereoisómeros, que se somete a una reacción química (v.g., hidrólisis con ácido, hidrólisis con base, hidrogenólisis, etc.) para aislar el resto del reactivo ópticamente activo, con lo cual se obtiene el isómero óptico deseado. Dicho "reactivo ópticamente activo" incluye, por ejemplo, un ácido orgánico ópticamente activo tal como MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético] y ácido (-)-mentoxiacético; y un haluro de alcoximetilo ópticamente activo tal como (1R-endo)-2-(clorometoxi)-1,3,3-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano, etc.

25 El compuesto 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo se produce por los métodos descritos en los documentos JP-A-61-50978, USP 4.628.098, etc. o métodos análogos a ellos.

Los métodos de cristalización incluyen métodos conocidos per se, por ejemplo, cristalización a partir de solución, cristalización a partir de vapor, y cristalización a partir de forma fundida.

30 Los métodos de "cristalización a partir de solución" incluyen, por ejemplo, un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (método de difusión, método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de agente de condensación, etcétera. Los disolventes a utilizar incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (v.g., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (v.g. diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (v.g., hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (v.g., dietil-éter, diisopropil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (v.g., acetonitrilo, etc.), cetonas (v.g., acetona, etc.), sulfóxidos (v.g., dimetilsulfóxido, etc.), amidas de ácido (v.g., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (v.g., acetato de etilo, etc.), alcoholes (v.g., metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua, etcétera. Estos disolventes pueden utilizarse aisladamente o en mezclas de dos o más clases en relaciones apropiadas (v.g., 1:1 a 1:100).

40 Los métodos de "cristalización a partir de vapor" incluyen, por ejemplo, un método de gasificación (método de tubo sellado, método en corriente de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte químico, etcétera.

45 Los métodos de "cristalización a partir de forma fundida" incluyen, por ejemplo, un método de congelación normal (método de levantamiento ("pulling-up"), método en gradiente de temperatura, método de Bridgman), un método de fusión por zonas (método de nivelación de zonas, método de zona flotante), un método de crecimiento especial (método VLS, método de epitaxia en fase líquida), etcétera.

Para analizar el cristal obtenido, se utiliza comúnmente el análisis cristalográfico por difracción de rayos X. Adicionalmente, la orientación del cristal puede determinarse también por un método mecánico, un método óptico, etc.

50 El cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol así obtenido o una sal del mismo (al que se hace referencia también en lo sucesivo como "cristal de la presente invención") es útil como producto farmacéutico debido a que exhibe acción antiúlceras, acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, acción protectora de las mucosas, acción anti-*Helicobacter pylori*, etc., excelentes, y debido a que presenta una toxicidad baja. Adicionalmente, por cristalización del isómero (R), no sólo se mejora su estabilidad, sino que se facilita también su manipulación de tal modo que el mismo puede prepararse como una composición farmacéutica

sólida con reproducibilidad satisfactoria. Además, cuando se administra por vía oral, el cristal de la presente invención es más absorbible y exhibe su acción más rápidamente que el racemato. Adicionalmente, cuando se administra, el cristal de la presente invención exhibe un valor C_{max} (concentración máxima en sangre) superior y un parámetro AUC (área bajo la curva concentración-tiempo) mayor que el racemato, y su metabolización se hace más improbable debido en parte a la tasa incrementada de fijación a las proteínas, exhibiendo por tanto una duración de acción prolongada. El cristal de la presente invención es por consiguiente útil como producto farmacéutico en dosis bajas y prevalencia baja de reacciones adversas.

El cristal de la presente invención es útil en mamíferos (v.g., humanos, monos, ovejas, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.) para el tratamiento y la prevención de la úlcera digestiva (v.g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera estomal, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.), gastritis, esofagitis de reflujo, NUD (dispepsia no ulcerosa), cáncer gástrico y linfoma gástrico MALT; erradicación de *Helicobacter pylori*; supresión de hemorragias gastrointestinales superiores debidas a úlcera digestiva, úlcera aguda por estrés y gastritis hemorrágica; supresión de hemorragias gastrointestinales superiores debidas a estrés invasivo (estrés por cirugía mayor que requiere tratamiento intensivo después de la cirugía, y por trastorno cerebro-vascular, traumatismo de cráneo, insuficiencia orgánica múltiple y quemaduras extensas que requieren tratamiento intensivo); tratamiento y prevención de la úlcera causada por un agente anti-inflamatorio no esteroideal; tratamiento y prevención de la hiperacidez y úlcera debida a estrés posoperatorio; previo a la administración de anestésicos, etc.

El cristal de la presente invención exhibe una toxicidad baja y puede administrarse en condiciones seguras por vía tanto oral como no oral (v.g., administración tópica, rectal e intravenosa, etc.), como tal o en la forma de composiciones farmacéuticas formuladas con un vehículo farmacológicamente aceptable, v.g. tabletas (con inclusión de tabletas recubiertas de azúcar y tabletas recubiertas de película), polvos, gránulos, cápsulas (con inclusión de cápsulas blandas), tabletas que se disgregan en la boca, líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación prolongada y parches, de acuerdo con un método comúnmente conocido.

El contenido del cristal de la presente invención en la composición farmacéutica de la presente invención es aproximadamente 0,01 a 100% en peso con relación a la composición total. Con variación dependiente del sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad diana, etc., su dosis es por regla general aproximadamente 0,5 a 1500 mg/día, con preferencia aproximadamente 5 a 150 mg/día, basada en el ingrediente activo, por ejemplo, cuando el mismo se administra por vía oral como agente antiúlcera a un humano adulto (60 kg). El cristal de la presente invención puede administrarse una sola vez al día o en 2 a 3 porciones divididas al día.

Vehículos farmacológicamente aceptables que pueden utilizarse para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluyen diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas de uso común como materiales farmacéuticos, con inclusión de excipientes, lubricantes, aglomerantes, desintegrantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y disolventes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, tampones y agentes sedantes para preparaciones líquidas. Otros aditivos farmacéuticos ordinarios tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes que confieren sabor agrio, agentes formadores de burbujas y saborizantes pueden utilizarse también en caso necesario.

"Excipientes" de este tipo incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero y óxido de titanio.

"Lubricantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácidos grasos con sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico.

"Aglomerantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, celulosa cristalina, α -almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano e hidroxipropil-celulosa con baja sustitución.

"Desintegrantes" de este tipo incluyen (1) povidona reticulada, (2) lo que se conoce como super-desintegrantes, tales como sodio-carmelosa reticulada (FMC-Asahi Chemical) y calcio-carmelosa (Gotoku Yakuhin), (3) carboximetil-almidón sódico (v.g., producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropil-celulosa de baja sustitución (v.g., producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, etcétera. Dicha "povidona reticulada" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene el nombre químico homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, con inclusión de polivinilpirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y se ilustra por Colidon CL (producido por BASF), Polyplasdon XL (producido por ISP), Polyplasdon XL-10 (producido por ISP) y Polyplasdon INF-10 (producido por ISP).

"Polímeros solubles en agua" de este tipo incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en etanol y solubles en agua [v.g., derivados de celulosa tales como hidroxipropil-celulosa (a la que se hace referencia también en lo sucesivo como HPC), polivinilpirrolidona] y polímeros insolubles en etanol y solubles en agua [v.g., derivados de celulosa tales

como hidroxipropilmetilcelulosa (a la que se hace referencia también en lo sucesivo como HPMC), metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, poli(acrilato de sodio), poli(alcohol vinílico), alginato de sodio y goma guar].

5 "Sales básicas inorgánicas " de este tipo incluyen, por ejemplo, sales básicas inorgánicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefieren sales básicas inorgánicas de magnesio y/o calcio. Son más preferidas sales básicas inorgánicas de magnesio. Sales básicas inorgánicas de sodio de este tipo incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenofosfato disódico, etc. Sales básicas inorgánicas de potasio de este tipo incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, etc. Sales básicas inorgánicas de magnesio de este tipo incluyen, por ejemplo, carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, metasilicato-aluminato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética [Mg₆Al₂(OH)₁₆·CO₃·4H₂O], hidróxido de aluminio y magnesio, etcétera. Entre otros, se prefieren carbonato pesado de magnesio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc. Sales básicas inorgánicas de calcio de este tipo incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc.

15 "Disolventes" de este tipo incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

"Aduvantes de disolución" de este tipo incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

20 "Agentes de suspensión" de este tipo incluyen, por ejemplo, agentes tensioactivos tales como esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearilglicerol; y polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

"Agentes isotonzantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol y D-manitol.

"Tampones" de este tipo incluyen, por ejemplo, soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.

"Agentes sedantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico.

25 "Conservantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

"Antioxidantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico y α-tocoferol.

30 "Agentes colorantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios tales como Colorante Alimentario Amarillo No. 5, Colorante Alimentario Rojo No. 2 y Colorante Alimentario Azul No. 2; y colorantes alimentarios de laca y óxido de hierro.

"Agentes edulcorantes" de este tipo incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirretinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina.

"Agentes que confieren sabor agrio" de este tipo incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico y ácido málico.

35 "Agentes formadores de burbujas" de este tipo incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio.

"Saborizantes" de este tipo pueden ser sustancias sintéticas o sustancias existentes naturalmente, e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol y fresa.

40 El cristal de la presente invención puede producirse como una preparación para administración oral de acuerdo con un método conocido comúnmente mediante, por ejemplo, compresión-moldeo del mismo en presencia de un excipiente, un desintegrante, un aglomerante, un lubricante, o análogos, y recubrimiento subsiguiente del mismo en caso necesario por un método comúnmente conocido para el propósito de enmascaramiento del sabor, disolución entérica o liberación prolongada. Para una preparación entérica, puede proporcionarse una capa intermedia por un método comúnmente conocido entre la capa entérica y la capa que contiene el fármaco para el propósito de separación de las dos capas.

45 Para la preparación del cristal de la presente invención como una tableta de desintegración oral, métodos disponibles incluyen, por ejemplo, un método en el cual un núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa se recubre con el cristal de la presente invención y una sal básica inorgánica, y se recubre ulteriormente con una capa de recubrimiento que contiene un polímero soluble en agua, para dar una composición que se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilenglicol, recubierta ulteriormente con una capa de recubrimiento

entérico que contiene citrato de trietilo, recubierta aún ulteriormente con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilenglicol, y recubierta todavía ulteriormente con manitol, para dar gránulos finos, que se mezclan con aditivos y se moldean. La "capa de recubrimiento entérico" arriba mencionada incluye, por ejemplo, sustratos polímeros acuosos entéricos tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroximetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico [v.g. Eudragit L30D-55 (nombre comercial; producido por Rohm), Colicoat MAE30DP (nombre comercial; producido por BASF), Polykid PA30 (nombre comercial; producido por San-yo Chemical)], carboximetilcelulosa y goma laca; sustratos de liberación prolongada tales como polímeros de ácido metacrílico [v.g., Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.]; polímeros solubles en agua; plastificantes tales como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina y aceite de ricino; y mezclas de los mismos. El "aditivo" arriba mencionado incluye, por ejemplo, alcoholes-azúcar solubles en agua (v.g. sorbitol, manitol, multitol, sacáridos de almidón reducido, xilitol, paratinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina [v.g., Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa-carmelosa sódica cristalina)], hidroxipropilcelulosa poco sustituida [v.g., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical) y mezclas de los mismos]; se utilizan también aglomerantes, agentes que confieren sabor agrio, agentes formadores de burbujas, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, lubricantes, agentes colorantes, estabilizadores, excipientes, desintegrantes, etc.

El cristal de la presente invención puede utilizarse en combinación con 1 a 3 ingredientes activos adicionales.

"Otros ingredientes activos" de este tipo incluyen, por ejemplo, sustancias con actividad anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona, etcétera. De estas sustancias, se prefieren las sustancias con acción anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, etc. "Sustancias con acción anti-*Helicobacter pylori*" de este tipo incluyen, por ejemplo, antibióticos de penicilina (v.g., amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, etc.), antibióticos de cefem (v.g., cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (v.g., eritromicina, claritromicina, etc.), antibióticos de tetraciclina (v.g., tetraciclina, minociclina, estreptomicina, etc.), antibióticos aminoglicósidos (v.g., gentamicina, amikacina, etc.), imipenem, etcétera. De estas sustancias, se prefieren antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos, etc. "Compuestos de imidazol" de este tipo incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol, etc. "Sales de bismuto" de este tipo incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. "Compuestos de quinolona" de este tipo incluyen, por ejemplo, ofloxacino, ciprofloxacino, etc.

"Otros ingredientes activos" de este tipo y el cristal de la presente invención pueden utilizarse también en combinación como una mezcla preparada como una composición farmacéutica simple [v.g., tabletas, polvos, gránulos, cápsulas (con inclusión de cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación prolongada, etc.], de acuerdo con un método comúnmente conocido, y pueden prepararse también como preparaciones separadas y administrarse al mismo individuo simultáneamente o a intervalos de tiempo.

35 MODO ÓPTIMO PARA REALIZACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se describe más adelante con mayor detalle por medio de los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos experimentales siguientes, pero sin carácter limitante.

En los ejemplos de referencia y ejemplos que siguen, el término "temperatura ambiente" indica aproximadamente 15 a 30°C.

40 Los puntos de fusión se midieron utilizando el Aparato de Punto de Fusión Micro (producido por Yanagimoto Seisakusho), y se muestran valores sin corregir.

Los espectros ¹H-NMR se determinaron con CDCl₃ como disolvente utilizando Varian Gemini-200; los datos se muestran en desplazamiento químico δ (ppm) respecto al patrón interno tetrametilsilano.

IR se determinó utilizando SHIMADZU FTIR-8200.

45 UV se determinó utilizando el espectrofotómetro HITACHI U-3200.

La rotación óptica [α]_D se determinó a 20°C utilizando el polarímetro digital DIP-370 (producido por JASCO).

La pureza óptica se determinó por HPLC (columna: CHIRALCEL OD 4,6 mm diámetro x 250 mm, temperatura: aproximadamente 20°C, fase móvil: hexano/2-propanol = 80/20 o hexano/2-propanol = 85/15, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 285 nm) utilizando una columna quiral.

50 Los datos de difracción de rayos X del cristal para determinación de la estructura absoluta del sulfóxido se obtuvieron por medio de un difractor de 4 círculos (RIGAKU AFC5R) utilizando la radiación K_α del cobre.

Después de determinar la fase inicial por el método directo, se analizó la estructura fina utilizando SHELXL-93. La difracción de rayos X en polvo se determinó utilizando el medidor de Difracción de rayos X en polvo Rigaku RINT2500 (Ultra X18) No. PX-3.

Los otros símbolos utilizados en esta memoria tienen las definiciones siguientes:

- 5 s: singlete
 d: doblete
 t: triplete
 q: cuartete
 m: multiplete
- 10 bs: singlete ancho
 J: constante de unión

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1

Aislamiento de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol)

- 15 Se disolvió 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (lansoprazol) (racemato) (3,98 g) en la fase móvil siguiente (330 ml) y acetonitrilo (37 ml) y se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALCEL OD 20 mm diám. x 250 mm, temperatura: 30°C, fase móvil: hexano/2-propanol/etanol = 255/35/10, caudal: 16 ml/min, longitud de onda de detección: 285 nm, 1 dosis: 20-25 mg). Las fracciones de isómeros ópticos de tiempo de retención más corto se reunieron y concentraron; los lotes individuales se reunieron y disolvieron en etanol, después
- 20 de lo cual se filtraron a través de un filtro de 0,45 µm; después de añadir hexano, el filtrado se evaporó de nuevo a sequedad para dar R(+)-lansoprazol (1,6 g, pureza óptica > 97,6% ee) como una sustancia amorfa.

La sustancia amorfa obtenida se sometió a fraccionamiento y aislamiento de la misma manera que anteriormente para proporcionar R(+)-lansoprazol (1,37 g, pureza óptica > 99,9% ee) como sustancia amorfa.

$[\alpha]_D = + 174,3^\circ$ (c = 0,994%, CHCl₃).

- 25 Ejemplo de Referencia 2

Aislamiento de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol)

- 30 Se disolvió lansoprazol (racemato) (34,2 g) en 2-propanol (1.710 ml) y hexano (1.140 ml) que contenía trietilamina (0,2%) y se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALCEL OD, 50 mm diám. x 500 mm, temperatura: temperatura ambiente, fase móvil: hexano/2-propanol = 85/15, caudal: 60 ml/min, longitud de onda de detección: 285 nm, 1 dosis: aproximadamente 300 mg) para aislar los isómeros ópticos individuales. Las fracciones de un isómero óptico de tiempo de retención más corto se reunieron y concentraron; los lotes individuales se reunieron y disolvieron en etanol (250 ml); después de añadir trietilamina (3 ml), la solución se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. Se concentró después el filtrado, se añadió hexano, y el filtrado se evaporó de nuevo a sequedad para dar R(+)-lansoprazol (9,31 g, pureza óptica 98,3% ee) como una sustancia amorfa.

- 35 Ejemplo 1

Cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol)

- 40 Se disolvió R(+)-lansoprazol amorfo como el obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (100 mg) en acetonitrilo (1 ml), que se evaporó gradualmente a la temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. Después que comenzó a formarse un cristal, se añadió dietil-éter (1,5 ml) y el recipiente se tapó y se dejó en reposo a la temperatura ambiente.

El cristal así formado se sometió a análisis estructural por rayos X, y se encontró que la configuración absoluta del sulfóxido era la configuración R por un método que utilizaba un parámetro de Flack. La porción restante del cristal se recogió por filtración, se lavó dos veces con dietil-éter (1 ml), y se secó a presión reducida, para proporcionar cristales de R(+)-lansoprazol (38 mg).

ES 2 426 985 T3

p.f.: 144,0-144,5°C (desc.)

Análisis elemental

Calculado: C: 52,03, H: 3,82, N: 11,38, S: 8,68, F: 15,43, O: 8,66

Encontrado: C: 52,08, H: 3,76, N: 11,58, S: 8,75, F: 15,42

- 5 ¹H-NMR: 2,25 (3H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,68 (1H, d, J=13,8 Hz), 4,85 (1H, d, J=13,8 Hz), 6,69 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,29-7,39 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,37 (1H, d, J=6,0 Hz), 11,00 (1H, bs).

IR(ν cm⁻¹): 3081, 3042, 2984, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267, 1163.

UVmax (CHCl₃): 283,7 nm

[α]_D = + 199,2° (c = 0,202%, CHCl₃)

10 Tabla 1

Datos del cristal y Parámetros de afinamiento de la estructura

Formula molecular	:	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₂ F ₃ S
Peso molecular	:	369,36
Color del cristal, hábito	:	Incoloro, tabular
Dimensión del cristal	:	0,40 x 0,30 x 0,04 (mm)
Sistema cristalino	:	Monoclínico
Constantes de red	:	a = 8,549(1) (Å)
		b = 23,350(1) (Å)
		c = 8,720(2) (Å)
		β = 103,90(1) (°)
		V = 1.689,8(4) (Å ³)
Grupo espacial	:	P21
Z	:	4
Densidad (calculada)	:	1,452 (g/cm ³)
Número de reflexión efectivo/número de parámetro	:	9,12
R (I ≥ 2 σ (I))	:	0,036
Parámetro de Flack	:	-0,02 (2)

Ejemplo 2

Cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol)

Se disolvió en acetona (20 ml) (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-bencimidazol amorfo como el obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (9,17 g), y se añadió agua (15 ml) con agitación suave. Después de dejar la solución en reposo a la temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua (20 ml), seguido por tratamiento con ultrasonidos. Después de ser recogido por filtración, el sólido se lavó con agua (30 ml, 20 ml), se lavó luego con diisopropil-éter (20 ml), y se secó a presión reducida, para dar un sólido (9,10 g). El sólido obtenido (9,00 g) se disolvió en acetona (30 ml), y después de filtrar la solución, se añadió al filtrado diisopropil-éter (50 ml). Se incorporó un cristal de siembra, y la mezcla se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron 3 veces con diisopropil-éter (10 ml), y se secaron a presión reducida, para dar cristales (7,85 g). Los cristales obtenidos (7,80 g) se disolvieron bajo calentamiento en acetona (22,5 ml) y agua (30 ml), y esta solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió por filtración un sólido precipitado, se lavó con acetona-agua (1:4) (15 ml), y se secó a presión reducida, para producir un sólido (3,88 g). El sólido obtenido (3,88 g) se disolvió por calentamiento en acetona (4 ml) y se añadió diisopropil-éter (14 ml). Esta solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con diisopropil-éter (6 ml), y se secaron a presión reducida, para producir cristales de R(+)-lansoprazol (3,40 g, pureza óptica 99,8% ee).

p.f.: 147,0-148,0°C (desc.)

Análisis elemental

20 Calculado: C: 52,03, H: 3,82, N: 11,38, S: 8,68, F: 15,43, O: 8,66

Encontrado: C: 51,85, H: 3,92, N: 11,26, S: 8,82, F: 15,22

¹H-NMR: 2,24 (3H, s), 4,38 (2H, q, J=7,8Hz), 4,74 (1H, d, J=13,6Hz), 4,87 (1H, d, J=13,6Hz), 6,68 (1H, d, J=5,8Hz), 7,26-7,36 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,78 (1H, m), 8,35 (1H, d, J=5,8Hz).

IR (ν cm⁻¹): 3083, 3034, 2975, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267, 1163

25 UVmax (CHCl₃): 283,6 nm

[α]_D = + 180,3° (c = 1,004%, CHCl₃)

Tabla 2

Datos de Difracción de Rayos X en Polvo

2θ (°)	Semi-valor de anchura	Valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
7,560	0,141	11,6841	100
13,060	0,165	6,7733	44
15,160	0,141	5,8394	55
15,440	0,141	5,7342	84
20,040	0,165	4,4271	23
21,720	0,165	4,0883	89
22,560	0,141	3,9380	24
22,820	0,141	3,8937	24

ES 2 426 985 T3

24,080	0,165	3,6927	37
26,120	0,118	3,4088	32
28,680	0,165	3,1100	20

Ejemplo 3

Cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol) 1,5 hidrato

- 5 Se disolvió en etanol (0,15 ml) (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo como el obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (100 mg), y se añadió agua (0,15 ml). Después de añadir un cristal de siembra, la solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante una hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con agua (2 ml), y se secaron a presión reducida, para dar cristales de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol) 1,5 hidrato (96 mg).

10 p.f.: 76,0-80,0°C

Análisis elemental

Calculado: C: 48,48, H: 4,32, N: 10,60, S: 8,09, F: 14,38, O: 14,13

Encontrado: C: 48,52, H: 4,44, N: 10,49

- 15 Tabla 3

Datos de Difracción de Rayos X en Polvo

2θ (°)	Semi-valor de anchura	Valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
6,680	0,165	13,2212	9
9,200	0,165	9,6046	21
9,960	0,141	8,8734	25
10,980	0,165	8,0513	42
13,380	0,141	6,6120	22
14,960	0,141	5,9170	63
15,680	0,165	5,6469	100
17,640	0,212	5,0237	34
19,760	0,212	4,4892	33
25,420	0,188	3,5010	23
29,800	0,188	2,9957	20

Ejemplo Experimental 1

Acción supresora de la lesión de la mucosa gástrica debida a estrés de confinamiento con inmersión en agua en la rata

- 5 Ratas macho SD (de 7 semanas de edad, que pesaban 230 a 250 g) se mantuvieron en ayunas durante 24 horas, después de lo cual se sometieron a estrés aislándolas en jaulas de confinamiento y sumergiéndolas hasta por debajo del apéndice xifoides en posición de pie en una cámara de agua a temperatura constante de 23°C. Después de 5 horas, se sacaron las ratas de las jaulas, se sacrificaron utilizando dióxido de carbono gaseoso, y se extirparon sus estómagos. Después de pinzar la porción inferior del esófago, se inyectó una solución de formalina al 1% (10 ml) en el estómago a través del duodeno, que se cerró luego, y se sumergió el estómago en la misma solución. Después de 10 minutos, se practicó una incisión a lo largo de la curvatura mayor, y se midió la longitud (mm) de cada lesión mucosal bajo un estereomicroscopio. La suma total de las longitudes de lesión en cada estómago se tomó como el índice de lesión de la mucosa gástrica. Los cristales de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (R(+)-lansoprazol) obtenidos en el Ejemplo 2 se suspendieron en metilcelulosa al 0,5% (pH 9,5) que contenía NaHCO₃ 0,05 M y se administraron por vía oral 30 minutos antes del estresamiento de las ratas (volumen de dosis 2 ml/kg). Cada grupo de tratamiento comprendía 9 animales. El grupo de control (grupo al que se administró disolvente) y el grupo de administración del fármaco se compararon por el ensayo de Steel.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Muestra	Dosis (mg/kg)	Índice de lesión de la mucosa gástrica (mm)	Tasa de supresión (%)
Control	-	10,9 ± 1,9	-
Cristal de (R)-lansoprazol	3	0,2 ± 0,2*	98,0

Cada cifra de índice de la lesión de la mucosa gástrica es el valor medio ± el error estándar para los 9 animales de cada grupo.

*p < 0,01 (frente al grupo de control, ensayo de Steel).

Ejemplo Experimental 2

- 20 Los cristales de R(+)-lansoprazol obtenidos en el Ejemplo 2 (aproximadamente 5 mg) y R(+)-lansoprazol amorfo tal como se obtuvo en el Ejemplo de Referencia 1 (aproximadamente 5 mg) se introdujeron en cada caso en un frasco de vidrio incoloro, y se examinó su estabilidad durante el almacenamiento a 60°C (con el tapón quitado). Una solución de 25 ml (concentración: aproximadamente 0,2 mg/ml) de la muestra una vez completado el almacenamiento en la fase móvil, junto con una solución estándar preparada utilizando el lote inicial, se analizó en las condiciones HPLC que se muestran a continuación, y se calculó el contenido de R(+)-lansoprazol (porcentaje residual) a partir del área de pico obtenida. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Condiciones analíticas de HPLC

Longitud de onda de detección	:	UV 275 nm
Columna	:	YMC Pro C18, 4,6 x 150 mm
Fase móvil	:	Fluido preparado por adición de ácido fosfórico a agua/acetonitrilo/trietilamina (63:37:1) hasta alcanzar pH 7
Caudal	:	1,0 ml/min
Temperatura de columna	:	40°C

Volumen de inyección de muestra : 10 µl

Tabla 5

Estabilidad del R(+)-Lansoprazol Cristalino y Amorfo

Muestra	Duración de almacenamiento	Descripción	Contenido (Porcentaje residual)
Cristal	1 semana	Pardo claro	97,0
	2 semanas	Pardo	93,8
	4 semanas	Pardo	91,7
Amorfo	1 semana	Pardo	70,8
	2 semanas	Pardo negruzco	57,5

5 Cuando la muestra se guardó a 60°C (expuesta), el cristal del Ejemplo 2 retenía un contenido superior a 90% durante hasta 4 semanas, mientras que la forma amorfa del Ejemplo de Referencia 1 acusaba una reducción en el contenido de hasta 70,8% al cabo de una semana y 57,5% al cabo de 2 semanas. Este descubrimiento demuestra que el cristal de R(+)-lansoprazol es más estable y más preferible para uso como producto farmacéutico, etc. que la forma amorfa.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

10 El cristal de la presente invención es útil como producto farmacéutico debido a que exhibe acción antiúlcera, acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico, acción protectora de la mucosa, acción anti-*Helicobacter pylori*, etc., excelentes, y debido a que exhibe una toxicidad baja. Adicionalmente, por cristalización del isómero (R), no sólo se mejora su estabilidad sino que se facilita también su manipulación, de tal manera que puede prepararse como composición farmacéutica sólida con reproducibilidad satisfactoria. Adicionalmente, cuando se administra por vía

15 oral, el cristal de la presente invención es más absorbible y exhibe más rápidamente su acción que el racemato. Además, cuando se administra, el cristal de la presente invención exhibe un valor C_{max} mayor y un parámetro AUC mayor que el racemato, y su metabolización se hace más improbable debido en parte a la tasa incrementada de fijación a las proteínas, mostrando por tanto una duración de acción prolongada. El cristal de la presente invención es útil por tanto como producto farmacéutico a dosis bajas y con prevalencia baja de reacciones adversas.

20

REIVINDICACIONES

1. Uso de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo para fabricación de una composición farmacéutica para tratamiento o prevención del síndrome Zollinger-Ellison.
- 5 2. Uso de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo para fabricación de una composición farmacéutica para tratamiento o prevención de la esofagitis de reflujo.
3. Uso de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo para fabricación de una composición farmacéutica para la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- 10 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica comprende además 1 a 3 otros ingredientes activos.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho otro ingrediente activo se selecciona del grupo constituido por una sustancia con acción anti-*Helicobacter pylori*, un compuesto de imidazol, una sal de bismuto, un compuesto de quinolina y combinaciones de los mismos.
- 15 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha sustancia con acción anti-*Helicobacter pylori* se selecciona del grupo constituido por antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos y combinaciones de los mismos.
- 20 7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el patrón de análisis por difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en las separaciones interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 y 3,11 Angstrom.