

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 463**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2009 PCT/JP2009/054970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2009 WO09113696**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2009 E 09719483 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2262790**

54 Título: **Cristal de compuesto de bencimidazol**

30 Prioridad:

**10.03.2008 JP 2008059342**

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

**20.10.2017**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)**

**1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**HASHIMOTO, HIDEO y  
URAI, TADASHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 638 463 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**

Cristal de compuesto de bencimidazol

**Campo técnico**

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

**5 Antecedentes de la invención**

2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo con una acción antiúlceras se refiere en el documento JP-A-61-50978, etc.

Un cristal anhidro o hidratado de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol ópticamente activo se refiere en los documentos WO2004/083200, WO01/87874, WO02/44167 y similares.

10 Existe una demanda por un fármaco antiúlceras que sea estable y superior en la absorbabilidad.

**Descripción de la invención**

Los autores de la presente invención han realizado estudios intensos y consiguieron producir un isómero (R) de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol como un cristal con alta estabilidad y alta solubilidad, y descubrieron que el cristal es suficientemente satisfactorio como un agente farmacéutico. Además, es  
 15 sabido que un cristal anhidro convencional de isómero (R) de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol se produce a través de un proceso de cristalización. Los autores de la presente invención han descubierto que el cristal anhidro de la presente invención, que es un polimorfo cristalino del mismo, puede producirse mediante un método económico y cómodo que incluye calentar un cristal de solvato conocido (que incluye cristal de hidrato) de un isómero (R) de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-  
 20 piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o un isómero (R) amorfo de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sin experimentar procesos de cristalización general. Con base en tales hallazgos, han completado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

(1) un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en donde el patrón de  
 25 análisis de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de  $10,06 \pm 0,2$ ,  $8,70 \pm 0,2$ ,  $6,57 \pm 0,2$ ,  $5,59 \pm 0,2$  y  $4,00 \pm 0,2$  Angstrom,

(2) un agente farmacéutico que comprende el cristal del apartado (1) mencionado con anterioridad,

(3) el agente farmacéutico del apartado (2) mencionado con anterioridad, que es un agente para la profilaxis o  
 30 tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

(4) el cristal del apartado (1) mencionado anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de úlcera  
 35 péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un método para inhibir una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo en un mamífero,

(5) uso del cristal del apartado (1) mencionado con anterioridad para la producción de un agente para la profilaxis o  
 40 tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica,  
 45 úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

(6) un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que comprende calentar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a no  
 menos de 71°C aproximadamente,

50 y similares.

Dado que el cristal de la presente invención tiene una actividad antiúlceras superior, una acción inhibitoria de la

secreción de ácido gástrico, una acción protectora de la mucosa, una actividad anti-*Helicobacter pylori* y similares, así como baja toxicidad, es útil como un producto farmacéutico. Por otra parte, dado que el cristal de la presente invención tiene alta estabilidad y alta solubilidad, cuando se administra en forma oral, logra una absorbabilidad superior y una rápida expresión de acción, en comparación con racematos y cristales de isómeros ópticos conocidos. Además, cuando se administra el cristal de la presente invención, muestra mayores C<sub>max</sub> y AUC en comparación con los racematos, y muestra una duración extendida de la acción dado que se hace más probable que resista al metabolismo a causa del aumento de la relación de unión a proteína y similares. Por lo tanto, el cristal es útil como un producto farmacéutico con una dosis menor y menos efectos colaterales. Además, el cristal de la presente invención puede obtenerse simplemente calentando un cristal de solvato (que incluye cristal de hidrato) o una forma amorfa de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sin un proceso de cristalización necesario para la producción de un cristal anhidro conocido de un isómero (R) del mismo. Por lo tanto, la operación es cómoda y se dispone de una producción económica.

### Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo de referencia 1.

La Fig. 2 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo de referencia 2.

La Fig. 3 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo de referencia 3.

La Fig. 4 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra la forma amorfa del Ejemplo de referencia 4.

La Fig. 5 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo de referencia 5.

La Fig. 6 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo 1.

La Fig. 7 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo 2.

La Fig. 8 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo 3.

La Fig. 9 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo 4.

La Fig. 10 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo 5.

La Fig. 11 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X en polvo que muestra el cristal del Ejemplo 6.

### 30 Descripción detallada de la invención

El cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (en lo sucesivo abreviado a veces como (R)-lansoprazol) de la presente invención puede ser un solvato tal como hidrato y similares, o puede ser un ansolvato.

En la presente, el exceso enantiomérico del (R)-lansoprazol de la presente invención es, por ejemplo, no menor que aproximadamente el 80% de ee, preferiblemente no menor que aproximadamente el 90% de ee.

Los ejemplos del "hidrato" incluyen hidrato 0,5 a hidrato 5,0. Entre estos, se prefieren hidrato 0,5, hidrato 1,0 hidrato 1,5, hidrato 2,0 e hidrato 2,5. En particular, se prefieren hidrato 0,5, hidrato 1,0 e hidrato 1,5.

El (R)-lansoprazol o un hidrato del mismo de la presente invención puede ser una forma deuterada.

Además, el cristal de (R)-lansoprazol de la presente invención puede ser un solvato que no sea hidrato.

Los ejemplos del cristal de solvato de (R)-lansoprazol incluyen cristales de solvato de alcohol tal como cristal de solvato de metanol, cristal de solvato de etanol y similares (preferiblemente, cristal de solvato de alcohol C<sub>1-6</sub>), cristal de hidrato de disolvente orgánico a los que se agrega agua y disolvente orgánico (p. ej., cristales de hidrato de alcohol tales como hidrato de metanol, hidrato de etanol, etc., preferiblemente cristal de hidrato de alcohol C<sub>1-6</sub>) y similares.

El cristal de la presente invención puede producirse mediante transformación cristalina de (R)-lansoprazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-lansoprazol (que incluye cristal de hidrato, como en lo sucesivo).

La transformación cristalina es un fenómeno en donde una estructura cristalina cambia cuando la temperatura o presión superan un cierto nivel.

Los ejemplos del método de transformación cristalina incluyen “cristalización a partir de una solución” como se indicará más adelante, así como, por ejemplo, un método de transpiración (en donde se disuelve un cristal conocido en un disolvente y, después del filtrado, el disolvente se evapora en condiciones atmosféricas), un método de suspensión espesa (en donde se añade un cristal conocido a un disolvente de modo que el exceso de sólido permanezca allí para dar una suspensión, la suspensión se agita a temperatura atmosférica o con calentamiento y el sólido se recoge por filtrado), y métodos tales como secado a presión reducida, pulverización, presurización, calentamiento y similares.

Para obtener el cristal de la presente invención, se prefiere en particular un método que incluya calentar (R)-lansoprazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-lansoprazol, entre los métodos mencionados con anterioridad.

10 El método para calentar no se especifica en forma particular, y, por ejemplo, se calienta (R)-lansoprazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-lansoprazol a aproximadamente 71°C o más, preferiblemente de aproximadamente 71°C a aproximadamente 140°C, más preferiblemente de aproximadamente 75°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente en particular de aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C, usando un aparato calentador.

Como aparato calentador puede usarse, por ejemplo, baño de agua, baño de aceite, calentador por inmersión, manto calefactor, secador de cámara, secador de filtro, secador de vibración, secador de doble cono, mezclador Nauta, secador de cilindros con agitación, secador en lecho fluidizado, secador de cinta neumática, secador de infrarrojo, secador de microondas y similares.

Junto con el calentamiento, puede emplearse presurización, despresurización, presión atmosférica, flujo de aire, irradiación infrarroja, irradiación de microondas y similares.

20 El término “despresurización” mencionado con anterioridad significa colocación en las condiciones de una presión menor que la atmosférica, preferiblemente no mayor que aproximadamente 100 mmHg, más preferiblemente de aproximadamente 0 a 50 mmHg.

Para llevar a cabo un secado junto con el calentamiento, puede emplearse despresurización o flujo de aire, o sólo calentamiento. En particular, se prefiere un método que incluya calentamiento a presión reducida para llevar a cabo de forma simultánea un secado durante el calentamiento, o un método que incluya sólo calentamiento.

El (R)-lansoprazol amorfo mencionado con anterioridad puede obtenerse mediante el método descrito en los documentos WO2004/035052 o WO2004/083200.

Específicamente, puede producirse preservando un cristal húmedo de (R)-lansoprazol (preferiblemente hidrato, más preferiblemente hidrato 0,5 o hidrato 1,5) a, o calentando el mismo a, por ejemplo, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

Los ejemplos del cristal de disolvente del (R)-lansoprazol mencionado con anterioridad incluyen cristales de hidrato tal como hidrato 0,5 a hidrato 5,0 y similares (p. ej., hidrato 0,5, hidrato 1,0, hidrato 1,5, hidrato 2,0, hidrato 2,5, etc.); cristales de solvato de alcohol tal como solvato de metanol, solvato de etanol y similares; cristales de hidrato de alcohol tales como hidrato de metanol, hidrato de etanol, etc., y similares.

35 Como cristal de solvato se prefieren cristales de hidrato tales como hidrato 0,5 a hidrato 5,0 y similares, y se prefiere en particular hidrato 0,5, hidrato 1,0 e hidrato 1,5.

Además, el (R)-lansoprazol y los hidratos del mismo pueden estar en forma deuterada.

El cristal de solvato (p. ej., hidrato) de (R)-lansoprazol puede producirse de acuerdo con los documentos WO2004/083200 o WO01/87874.

40 Como métodos de cristalización de un solvato pueden emplearse métodos conocidos *per se*, por ejemplo, cristalización a partir de solución, cristalización a partir de vapor y cristalización a partir de fundidos.

Los métodos de la “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 electrolisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de agente de fusión, y así sucesivamente. Los disolventes que se usarán incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (p. ej., hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), cetonas (p. ej., acetona, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.), amidas ácidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua, y así sucesivamente.

50 Estos disolventes pueden usarse solos o en una mezcla de dos o más clases en una relación apropiada (p. ej., de 1:1 a 1:100).

Por ejemplo, cuando va a obtenerse un cristal de hidrato, se usa agua, una mezcla de agua y otro disolvente, y similares; cuando va a obtenerse un cristal de solvato de alcohol, se usa alcohol o una mezcla de alcohol y otro disolvente; y cuando va a obtenerse un cristal de hidrato de alcohol, se usa una mezcla de alcohol y agua o una

mezcla de alcohol, agua y otro disolvente.

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

- 5 Los métodos de la "cristalización a partir de una forma fundida" incluyen, por ejemplo, un método de congelamiento normal (método de alzado, método de gradiente de temperatura, método de Bridgman), un método de fusión por zonas (método de nivelación por zonas, método de flotación por zonas), un método especial de crecimiento (método VLS, método de epitaxia en fase líquida), y así sucesivamente.

- 10 Para analizar el cristal obtenido, normalmente se usa un análisis cristalográfico de la difracción de rayos X. Además, la orientación del cristal también puede determinarse mediante un método mecánico, un método óptico (p. ej., espectro FT-Raman, espectro de sólidos de RMN), etc.

- 15 El pico del espectro obtenido por el análisis mencionado con anterioridad contiene inevitablemente un cierto error de cálculo propio de su naturaleza. Un cristal con un pico de espectro dentro del rango de error también está comprendido dentro del cristal de la presente invención. Por ejemplo, "±0,2" en el espaciado interplano (d) de la difracción de rayos X en polvo significa que el error es tolerable.

El cristal de la presente invención producido por el método mencionado con anterioridad es un cristal novedoso que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $10,06 \pm 0,2$ ,  $8,70 \pm 0,2$ ,  $6,57 \pm 0,2$ ,  $5,59 \pm 0,2$  y  $4,00 \pm 0,2$  Angstroms, por difracción de rayos X en polvo, y, preferiblemente es un cristal de ansolvato (anhidrato).

- 20 Preferiblemente, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $10,06 \pm 0,2$ ,  $8,70 \pm 0,2$ ,  $6,57 \pm 0,2$ ,  $5,73 \pm 0,2$ ,  $5,59 \pm 0,2$ ,  $4,83 \pm 0,2$ ,  $4,38 \pm 0,2$ ,  $4,00 \pm 0,2$ ,  $3,93 \pm 0,2$  y  $3,73 \pm 0,2$  Angstroms.

- 25 Más preferiblemente, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $9,95 \pm 0,2$ ,  $8,65 \pm 0,2$ ,  $6,54 \pm 0,2$ ,  $5,56 \pm 0,2$  y  $3,98 \pm 0,2$  Angstroms.

Más preferiblemente, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $9,95 \pm 0,2$ ,  $8,63 \pm 0,2$ ,  $6,53 \pm 0,2$ ,  $5,56 \pm 0,2$  y  $3,90 \pm 0,2$  Angstroms.

- 30 Más preferiblemente, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $10,04 \pm 0,2$ ,  $8,72 \pm 0,2$ ,  $6,58 \pm 0,2$ ,  $5,60 \pm 0,2$  y  $3,99 \pm 0,2$  Angstroms.

Más preferiblemente, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $9,99 \pm 0,2$ ,  $8,58 \pm 0,2$ ,  $6,53 \pm 0,2$ ,  $5,55 \pm 0,2$  y  $3,98 \pm 0,2$  Angstroms.

- 35 Más preferiblemente, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo con picos característicos en espacios interplanos (d) de  $10,11 \pm 0,2$ ,  $8,77 \pm 0,2$ ,  $6,60 \pm 0,2$ ,  $5,61 \pm 0,2$  y  $4,01 \pm 0,2$  Angstroms.

- 40 El cristal así obtenido de la presente invención es útil como un fármaco dado que muestra una excelente acción antiúlcera, acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico, acción protectora de la mucosa, acción anti-*Helicobacter pylori*, y similares, y también baja toxicidad. Por otra parte, dado que el cristal de la presente invención es superior en la estabilidad, puede manipularse con facilidad y procesarse en una composición farmacéutica sólida con buena reproducibilidad. Además, cuando el cristal de la presente invención se administra en forma oral, la acción se expresa rápidamente dado que es superior en las propiedades de disolución y absorbabilidad. Además, cuando se administra el cristal de la presente invención, muestra una mayor  $C_{max}$  (concentración sanguínea máxima) y una mayor AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo), y muestra una duración extendida de la acción dado que se hace más probable que resista al metabolismo a causa del aumento de la relación de unión a proteína y similares. Por lo tanto, el cristal es útil como un producto farmacéutico con una dosis menor y menos efectos secundarios. Además, el cristal de la presente invención puede obtenerse simplemente calentando un cristal de solvato (que incluye cristal de hidrato) o una forma amorfa de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-benzimidazol, sin un proceso de cristalización necesario para la producción de un cristal anhidro conocido de un isómero (R) del mismo. Por lo tanto, la operación es cómoda y se encuentra disponible una producción económica.

- 55 El cristal de la presente invención es útil para uso en mamíferos (p. ej., seres humanos, monos, ovejas, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.) para el tratamiento o profilaxis de úlcera péptica (p. ej., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis por reflujo;

esofagitis del reflujo tal como esofagitis por reflujo erosiva y similares; enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática) tal como enfermedad por reflujo no erosiva o enfermedad por reflujo gastroesofágico sin esofagitis y similares; esófago de Barrett; dispepsia funcional; cáncer gástrico (que incluye cáncer gástrico asociado con la producción promovida de interleucina-1 $\beta$  causada por el polimorfismo génico de interleucina-1);  
 5 linfoma MALT del estómago; úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo, o hiperacidez y úlcera causada por estrés postoperatorio; hiperacidez gástrica; hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica; úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo o úlcera causada por estrés postoperatorio, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (p. ej., estrés causado por una cirugía mayor que requiere cuidados postoperatorios intensivos, y trastornos cerebrovasculares, traumatismo craneoencefálico,  
 10 insuficiencia orgánica múltiple y quemaduras extensas, cada una de las cuales requiere tratamientos intensivos) y similares; administración preanestésica, erradicación de *Helicobacter pylori* o asistencia para la erradicación y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, la esofagitis por reflujo y la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática) mencionadas con anterioridad se denominan a menudo en conjunto simplemente  
 15 ERGE.

El cristal de la presente invención es de baja toxicidad y puede administrarse de forma segura en forma oral o no oral (p. ej., administración tópica, rectal e intravenosa, etc.), como tal o en forma de composiciones farmacéuticas formuladas con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, p. ej., comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película), polvos, granulados, cápsulas (que incluyen cápsulas  
 20 blandas), comprimidos de disgregación oral, películas de disgregación oral, líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida y parches, de acuerdo con un método comúnmente conocido.

El contenido del cristal en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente el 0,01 al 100% en peso, en relación con la composición entera. Este valor varía según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, etc., normalmente, su dosis es de aproximadamente 0,5 a 1.500 mg/día,  
 25 preferiblemente de aproximadamente 5 a 150 mg/día, con base en el componente activo, por ejemplo, cuando se administra en forma oral como un agente antiúlcera a un ser humano adulto (60 kg). El cristal de la presente invención puede administrarse una vez al día o en 2 a 3 porciones divididas al día.

Los vehículos aceptables para uso farmacológico que pueden usarse para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluyen varias sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas de uso común como materiales  
 30 farmacéuticos, que incluyen excipientes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, polímeros hidrosolubles y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, tampones y agentes balsámicos para preparaciones líquidas. En caso necesario, también pueden usarse otros aditivos farmacéuticos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes acidificantes, agentes burbujeantes y saborizantes.

35 Dichos "excipientes" incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y óxido de titanio.

Dichos "lubricantes" incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico.

Dichos "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, cristalina celulosa,  $\alpha$ -  
 40 almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululano e hidroxipropilcelulosa de bajo índice de sustitución.

Dichos "disgregantes" incluyen (1) crospovidona, (2) los denominados super-disgregantes tales como croscarmelosa de sodio (FMC-Asahi Chemical) y carmelosa de calcio (Gotoku Yakuhin), (3) carboximetil almidón de sodio (p. ej., un producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa de bajo índice de sustitución (p. ej., un producto de Shin-  
 45 Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, y así sucesivamente. Dicha "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tiene el nombre químico homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona, que incluye polivinilpolipirrolidona (PVPP) y homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y se ejemplifica mediante Colidon CL (producido por BASF), Polyplasdon XL (producido por ISP), Polyplasdon XL-10 (producido por ISP) y Polyplasdon INF-10 (producido por ISP).

50 Dichos "polímeros hidrosolubles" incluyen, por ejemplo, polímeros hidrosolubles solubles en etanol [p. ej., derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (en lo sucesivo denominada también HPC), polivinilpirrolidona] y polímeros hidrosolubles insolubles en etanol [p. ej., derivados de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (en lo sucesivo denominada también HPMC), metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, poliácido de sodio, polialcohol vinílico, alginato de sodio, goma guar].

55 Dichas "sales inorgánicas básicas" incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Se prefieren sales inorgánicas básicas de magnesio y/o calcio. Son aún más preferidas sales inorgánicas básicas de magnesio. Dichas sales inorgánicas básicas de sodio incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, etc. Dichas sales inorgánicas básicas de potasio

incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, etc. Dichas sales inorgánicas básicas de magnesio incluyen, por ejemplo, carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidrotalcita sintética  $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ , hidróxido de aluminio y magnesio, y así sucesivamente. Entre otros, se prefieren  
 5 carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc. Dichas sales inorgánicas básicas de calcio incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc.

Dichos “disolventes” incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Dichos “agentes solubilizantes” incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo,  
 10 etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Dichos “agentes de suspensión” incluyen, por ejemplo, tensioactivos tal como esteariltrietaolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropionico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y monoestearato de glicerilo; y polímeros hidrófilos tales como polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

15 Dichos “agentes isotonzantes” incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol y D-manitol.

Dichos “tampones” incluyen, por ejemplo, soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.

Dichos “agentes balsámicos” incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico.

Dichos “conservantes” incluyen, por ejemplo, ésteres del ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido dehidroacético y ácido sórbico.

20 Dichos “antioxidantes” incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico y  $\alpha$ -tocoferol.

Dichos “colorantes” incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios tal como Colorante Alimentario Amarillo n° 5, Colorante Alimentario Rojo n° 2 y Colorante Alimentario Azul n° 2; y colorantes alimentarios del tipo de laca y óxido férrico rojo.

Dichos “agentes edulcorantes” incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirretinato dipotásico, aspartamo, estevia y  
 25 taumatina.

Dichos “agentes de acidificación” incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (ácido cítrico anhidro), ácido tartárico y ácido málico.

Dichos “agentes burbujeantes” incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio.

Dichos “saborizantes” pueden ser sustancias sintéticas o naturales, e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja,  
 30 mentol y fresa.

El cristal de la presente invención puede prepararse como una preparación para administración oral de acuerdo con un método comúnmente conocido, mediante, por ejemplo, moldeado a compresión en presencia de un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, o similares, y recubrimiento posterior, siendo necesario, mediante un método comúnmente conocido para los propósitos de enmascaramiento del sabor, disolución entérica o liberación  
 35 sostenida. Para una preparación entérica, puede proveerse una capa intermedia mediante un método comúnmente conocido entre la capa entérica y la capa que contiene fármacos para el propósito de separación de las dos capas.

Para preparar el cristal de la presente invención como un comprimido de disgregación oral, los métodos disponibles incluyen, por ejemplo, un método en donde un núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa se recubre con el cristal de la presente invención y una sal inorgánica básica, y después se recubre con una capa de recubrimiento  
 40 que contiene un polímero hidrosoluble, para dar una composición, que se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilenglicol, que después se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene citrato de trietilo, que después se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilenglicol, y que después se recubre con manitol, para dar granulados finos, que se mezclan con aditivos y se moldean. La “capa de recubrimiento entérico” mencionada con anterioridad incluye, por ejemplo, sustratos poliméricos entéricos acuosos  
 45 tal como ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros del ácido metacrílico [p. ej., 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 laca; sustratos de liberación sostenida tal como polímeros del ácido metacrílico [p. ej., Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial),  
 50 Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.]; polímeros hidrosolubles; plastificadores tal como citrato de trietilo, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina y aceite de ricino; y mezclas de los mismos. El “aditivo” mencionado con anterioridad incluye, por ejemplo, alcoholes de azúcar hidrosolubles (p. ej., sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos con almidón reducido, xilitol, paratinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina [p. ej., Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa caramelosa de sodio

cristalina)], hidroxipropilcelulosa con bajo índice de sustitución [p. ej., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical) y mezclas de los mismos]; también se usan agentes de acidificación, agentes burbujeantes, agentes edulcorantes, saborizantes, lubricantes, colorantes, estabilizadores, excipientes, disgregantes, etc.

Preferiblemente, el cristal de la presente invención se formula en una forma de dosificación sólida tal como una  
5 cápsula y similares, de acuerdo, por ejemplo, con el documento WO2004/035020. En forma específica, se prefiere una cápsula que comprende

- (i) un comprimido, granulado o granulado fino en donde la liberación de (R)-lansoprazol está controlada; dicho comprimido, granulado o granulado fino comprende un núcleo de partículas que contiene (R)-lansoprazol, y una capa de recubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH que comprende una clase de sustancia  
10 polimérica o una mezcla de dos o más clases de sustancias poliméricas con diferentes propiedades de liberación, seleccionadas del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, copolímero metil metacrilato-ácido metacrílico, copolímero ácido metacrílico-etil metacrilato, copolímero ácido metacrílico-metil metacrilato-metil metacrilato, succinato acetato de hidroxipropil celulosa, ftalato de poliacetato de vinilo y laca; dicha sustancia polimérica es soluble en el intervalo de pH de 6,0 a 7,5, y
- 15 (ii) un comprimido, granulado o granulado fino que comprenda una partícula de núcleo que contiene (R)-lansoprazol y recubrimiento entérico, que se disuelve, liberando así un componente activo en el rango de pH no menor que 5,0, menor que 6,0, y similares.

El cristal de la presente invención puede usarse en combinación con 1 a 3 otros componentes activos.

Dichos "otros componentes activos" incluyen, por ejemplo, sustancias de actividad anti-*Helicobacter pylori*,  
20 compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona, y así sucesivamente. Entre estas sustancias, se prefieren sustancias de acción anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, etc.

Dichas "sustancias de acción anti-*Helicobacter pylori*" incluyen, por ejemplo, antibióticos de penicilina (p. ej., amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, etc.), antibióticos de cefems (p. ej., cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina, etc.), antibióticos de tetraciclinas (p. ej.,  
25 tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos aminoglucósidos (p. ej., gentamicina, ampicilina, etc.), imipenem, y así sucesivamente. Entre estas sustancias, se prefieren antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos, etc. Dichos "compuestos de imidazol" incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol, etc. Dichas "sales de bismuto" incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. Dichos "compuestos de quinolona" incluyen, por ejemplo, ofloxacino, ciprofloxacino, etc.

30 Dichos "otros componentes activos" y el cristal de la presente invención pueden usarse también en combinación como una mezcla preparada como una composición farmacéutica única [p. ej., comprimidos, polvos, granulados, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.], de acuerdo con un método comúnmente conocido, y pueden prepararse también como preparaciones separadas y administrarse al mismo sujeto en forma simultánea o con intervalos.

### 35 Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describe en más detalle por medio de, pero sin limitarse a ellos, los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos analíticos.

En los siguientes Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos analíticos, la temperatura ambiente indica aproximadamente 15°C a 30°C.

40 <sup>1</sup>H-RMN se midió con Bruker DPX-300 (300 MHz) usando CDCl<sub>3</sub> como un disolvente y se muestra el cambio químico δ (ppm) de tetrametilsilano como un estándar interno.

IR se midió con HORIBA FT-210.

El contenido de agua se midió con el Aquacounter AQU-7 de Hiranuma Sangyo Corporation.

La pureza óptica se midió con HPLC usando una columna quiral (columna: Shinwa Kako ULTRON ES-Ph CD 6,0  
45 mmφ X 150 mm, temperatura: aproximadamente 25°C, fase móvil: solución acuosa de ácido fosfórico 0,02 mol/l (pH 7,0) (\*)/acetoneitrilo=3/2, caudal de flujo: 1,0 ml/minuto, longitud de onda de detección: 285 nm).

(\*) preparada a partir de una solución acuosa de agua-12 de hidrogenofosfato de sodio y una solución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio.

La pureza química se midió con HPLC (columna: Shiseido CAPCELLPAK C18 SG120 5 μm 4,6 mmφ X 250 mm,  
50 temperatura: aproximadamente 25°C, fase móvil: agua/acetoneitrilo/trietilamina=50/50/1 (ajustada a pH 7,0 con ácido fosfórico), caudal de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda de detección: 285 nm).

La velocidad residual se midió con HPLC (YMC-Pack AQ-302 ODS 4,6 mm i.d.X150 mm, temperatura:

aproximadamente 25°C, fase móvil: (A) agua (B) acetonitrilo:agua:triethylamina=160:40:1, programa de gradientes, longitud de onda de detección: 285 nm).

La difracción de rayos X en polvo se midió con un Difractómetro de rayos X de polvo de Rigaku RINT2000 (ultima+).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se midió dentro del intervalo de 27°C a 180°C a una velocidad de 5 aumento de temperatura de 5°C/minuto y usando un calorímetro diferencial de barrido (SEIKO DSC220C).

El calentamiento se llevó a cabo en un baño de aceite (RIKO MH-5D) o usando un secador con cámara (YAMATO DP41).

Otros símbolos en la presente descripción significan lo siguiente.

s: singlete

10 d: doblete

q: cuadruplete

m: multiplete

bs: singlete ancho

J: constante de acoplamiento

### 15 Ejemplo de referencia 1

Preparación de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

En una atmósfera de nitrógeno, se mezcló 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (100 g), tolueno (500 ml), agua (0,23 ml) y (+)-tartrato de dietilo (10,6 ml). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió a la mezcla isopropóxido de titanio (IV) (8,3 ml) de 50°C a 60°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió diisopropiletamina (16,3 ml) a la mezcla obtenida de 0°C a 10°C, se añadió hidroperóxido de cumeno (156,8 ml, contenido 82%) de -10°C a 10°C, y la mezcla se agitó de -10°C a 10°C durante 4 horas para dar una mezcla de reacción. Se añadió una solución acuosa al 25% de tiosulfato de sodio (135 g) a 1/2 de la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno para descomponer el hidroperóxido de cumeno restante. La mezcla se concentró a 230 ml, se añadió éter diisopropílico (900 ml) al concentrado obtenido a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura para permitir la precipitación del cristal. Los cristales se separaron y lavaron sucesivamente con éter diisopropílico/n-heptano (1/1) (100 ml) y agua corriente (100 ml X 2) (cristales blancos amarillentos claros, 101,6 g). La cantidad total del cristal húmedo se disolvió en acetona (200 ml), y la mezcla se agitó durante 13 minutos. A una mezcla de acetona (75 ml) y agua corriente (375 ml) se añadió gota a gota la solución de acetona durante 17 minutos, y se añadió agua corriente (525 ml) gota a gota durante 15 minutos. Después del enfriamiento a 10°C o menos, la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetona enfriada/agua corriente (1/5, 100 ml), y después con agua corriente (100 ml) para dar cristales blancos amarillentos claros (103,2 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

### Ejemplo de referencia 2

35 Preparación de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

Se disolvió (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (40 g) en acetona (180 ml). Se añadió carbono activado (2,0 g) a la solución, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se filtró el carbono activado, y el residuo se lavó con acetona (20 ml). La solución de lavado madre obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de acetona (55 ml) y (270 ml) durante 9 minutos. Después, se añadió agua purificada (340 ml) gota a gota durante 18 minutos. La mezcla obtenida se enfrió de 0°C a 10°C y se agitó durante aproximadamente 2,5 horas. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 90 ml), y después con agua purificada (90 ml X 2) (cristales blancos verdosos claros, 73,9 g). La cantidad total del cristal obtenido se disolvió en acetona (180 ml), y se llevó a cabo dos veces el tratamiento con carbono activado similar al anterior (se usaron 2,0 g de carbono activado, respectivamente). La solución de lavado madre obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de acetona (55 ml) y agua purificada (270 ml) durante 5 minutos, y se añadió agua purificada (340 ml) gota a gota durante 9 minutos. La mezcla obtenida se enfrió de 0°C a 10°C y se agitó durante aproximadamente 2,5 horas. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 90 ml), y después con agua purificada (90 ml X 2) para dar cristales (cristales blancos verdosos claros, 76,0 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

50

**Ejemplo de referencia 3**

Preparación de hidrato 0,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

En una atmósfera de nitrógeno, se mezcló 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (100 g), tolueno (400 ml), agua (0,25 ml) y (+)-tartrato de dietilo (10,6 ml). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió a la  
 5 mezcla isopropóxido de titanio (IV)(8,3 ml) de 50°C a 60°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió diisopropiletilamina (16,3 ml) a la mezcla obtenida de 0°C a 10°C, se añadió hidropéroxido de cumeno (156,8 ml, contenido 82%) de -10°C a 10°C, y la mezcla se agitó de -10°C a 10°C durante 3 horas para dar una mezcla de reacción. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa al 25% de tiosulfato de sodio (393 g) en una atmósfera de nitrógeno para descomponer el hidropéroxido de cumeno  
 10 restante. Se añadió a la mezcla éter dibutílico (1,8 l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura para permitir la precipitación del cristal. La mezcla se enfrió de -10°C a 0°C y se agitó. Los cristales se separaron, y se lavaron sucesivamente con éter dibutílico (200 ml) enfriado de -10°C a 0°C, y agua corriente (200 ml X 2) (cristales blancos amarillentos, 206,9 g). Los cristales húmedos (205,9 g) se disolvieron en acetona (398 ml), y la mezcla se agitó durante 9 minutos. A una mezcla de acetona (149 ml) y agua corriente (746 ml) se añadió gota a  
 15 gota la solución de acetona durante 10 minutos, y se añadió agua corriente (1.045 ml) gota a gota durante 20 minutos. Después de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua corriente (1/5, 199 ml), y después con agua corriente (199 ml) para dar cristales blancos amarillentos claros (181,4 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol. Los cristales húmedos (180,4 g) se disolvieron en acetona (396 ml), y la mezcla se agitó durante 18 minutos. A una  
 20 mezcla de acetona (148 ml) y agua corriente (742 ml) se añadió gota a gota la solución de acetona durante 10 minutos, y se añadió agua corriente (1039 ml) gota a gota durante 21 minutos. Después de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua corriente (1/5, 198 ml), y después con agua corriente (198 ml X 2) para dar cristales blancos amarillentos claros (144,8 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol. Los cristales (20 g) se secaron a presión reducida a  
 25 temperatura ambiente para dar cristales blancos amarillentos claros (14,2 g) de hidrato 0,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

**Ejemplo de referencia 4**

Preparación de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol amorfo

Se disolvió (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (26 g) en acetona (120 ml). La  
 30 solución obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de acetona (35 ml) y agua purificada (175 ml) durante 9 minutos. Después, se añadió agua purificada (221 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla obtenida se enfrió de 0°C a 10°C, y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 60 ml) enfriada de 0°C a 10°C, y después con agua purificada (60 ml X 2) (cristales blancos amarillentos claros, 50,9 g). Los cristales obtenidos (23,3 g) se secaron a presión reducida a 65°C  
 35 durante aproximadamente 9,5 horas para dar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol amorfo (cristales claros blancos parduzcos, 11,5 g).

**Ejemplo de referencia 5**

Preparación de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

En una atmósfera de nitrógeno, se mezcló 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (43,2 g),  
 40 tolueno (175 ml), agua (72,6 mg) y (+)-tartrato de dietilo (4,6 ml). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió a la mezcla isopropóxido de titanio (IV) (3,6 ml) de 50°C a 60°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió diisopropiletilamina (7,0 ml) a la mezcla obtenida de 15°C a 25°C, se añadió hidropéroxido de cumeno (65 ml, contenido 82%) de -4°C a 10°C, y la mezcla se agitó de -4°C a 10°C durante aproximadamente 4 horas para dar una mezcla de reacción. Se añadió a la mezcla de reacción una  
 45 solución acuosa al 25% de tiosulfato de sodio (170 g) en una atmósfera de nitrógeno para descomponer el hidropéroxido de cumeno restante. Se añadió éter dibutílico (778 ml) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura para permitir la precipitación del cristal. La mezcla se enfrió de 0°C a 10°C y se agitó, los cristales se separaron y se lavaron sucesivamente con éter dibutílico (86 ml) enfriado de 0°C a 10°C y agua corriente (86 ml X 2) (cristales blancos amarillentos, 72 g). Los cristales húmedos se disolvieron en acetona  
 50 (173 ml), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A una mezcla de acetona (65 ml) y agua corriente (324 ml) se añadió gota a gota la solución de acetona durante 10 minutos, y después se añadió agua corriente (454 ml) gota a gota durante 20 minutos. Después de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua corriente (1/5, 86 ml), y después con agua corriente (43 ml) para dar cristales blancos amarillentos claros (87 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol. Los cristales húmedos se disolvieron en acetona (173 ml), y la mezcla se agitó  
 55 durante aproximadamente 30 minutos. A una mezcla de acetona (65 ml) y agua corriente (324 ml) se añadió gota a gota la solución de acetona durante aproximadamente 10 minutos y después se añadió agua corriente (454 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Después de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con acetona/agua corriente (1/5, 86 ml), y después con agua corriente (43 ml X 2) para dar

cristales blancos amarillentos claros (59,8 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

### Ejemplo 1

Los cristales húmedos (6,9 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 1 se secaron a presión reducida a 90°C durante 5 1,5 horas para dar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (cristales marrones, 2,9 g).

<sup>1</sup>H-RMN: 2,23 (3H,s), 4,37 (2H,q,J=7,8Hz), 4,77 (1H,d,J=13,7Hz), 4,87 (1H,d,J=13,7Hz), 6,67 (1H,d,J=5,7Hz), 7,26-7,33 (2H,m), 7,45 (1H,bs), 7,78 (1H,bs), 8,34 (1H,d,J=5,6Hz)

IR (vcm<sup>-1</sup>): 3072, 2968, 1577, 1475, 1442, 1311, 1261, 1167

10 contenido de agua: 0,39%

pureza óptica: 99,9% de ee

pureza química: 97,9% (285 nm, valor porcentual de área HPLC)

punto de fusión (DSC): 148,9°C

**Tabla 1: datos de XRPD**

2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
8,880	9,9500	35	21,320	4,1641	41
10,220	8,6482	32	21,440	4,1411	42
13,520	6,5438	54	22,320	3,9798	74
15,540	5,6975	82	22,760	3,9038	71
17,940	5,5554	100	23,840	3,7293	67
17,700	5,0068	39	23,960	3,7109	74
18,440	4,8075	65	24,320	3,6568	35
20,000	4,4359	36	25,540	3,4848	49
20,300	4,3710	64	25,980	3,4268	34
20,900	4,2468	37	26,680	3,3385	33

15

### Ejemplo 2

Los cristales húmedos (7,0 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 1 se secaron a presión reducida a 100°C durante aproximadamente 3 horas para dar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (cristales marrones negruzcos, 2,9 g).

20 contenido de agua: 0,33%

pureza química: 96,1% (285 nm, Valor porcentual de área HPLC)

**Tabla 2: datos de XRPD**

2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
8,880	9,9500	33	19,340	4,5857	18
9,260	9,5425	19	19,520	4,5439	11
10,240	8,6314	27	19,940	4,4491	26
11,740	7,5317	19	20,280	4,3753	59

2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
13,540	6,5342	56	20,400	4,3498	63
15,540	5,6975	79	20,780	4,2711	22
15,940	5,5554	100	20,980	4,2308	32
16,660	5,3169	13	21,420	4,1449	41
17,620	5,0293	28	21,880	4,0588	19
17,700	5,0068	36	22,330	3,9833	70
17,780	4,9844	35	22,760	3,9038	71
17,940	4,9403	18	23,200	3,8308	16
18,380	4,8230	60	23,400	3,7985	19
18,480	4,7972	64	23,600	3,7667	19
18,880	4,6964	23	23,960	3,7109	68

### Ejemplo 3

Los cristales húmedos (30,4 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 2 se secaron a presión reducida a 90°C durante aproximadamente 1,5 horas para dar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (cristales marrones, 14,7 g).

contenido de agua: 0,19%

pureza química: 99,8% (285 nm, Valor porcentual de área HPLC)

**Tabla 3: datos de XRPD**

2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
5,080	17,3812	10	20,320	4,3667	51
8,800	10,0403	36	20,920	4,2428	30
9,200	9,6046	16	21,220	4,1835	27
10,140	8,7163	28	21,340	4,1603	31
11,620	7,6092	19	21,700	4,0920	22
13,440	6,5826	56	22,240	3,9939	61
15,440	5,7342	75	22,680	3,9174	60
15,820	5,5973	100	23,280	3,8178	14
16,680	5,3106	17	23,820	3,7324	62
17,560	5,0464	32	23,940	3,7140	50
17,660	5,0180	37	24,780	3,5900	12
18,340	4,8335	62	25,440	3,4983	39
18,800	4,7162	22	25,540	3,4848	33
19,840	4,4713	21	25,960	3,4294	27
20,220	4,3881	57	26,500	3,3607	22

**Ejemplo 4**

Los cristales húmedos (30,4 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 3 se calentaron a una temperatura exterior de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1,5 horas para dar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (cristales marrones, 14,7 g).

contenido de agua: 0,19%

**Tabla 4: datos de XRPD**

2- $\theta$ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2- $\theta$ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
8,840	9,9949	33	19,880	4,4624	51
8,980	9,8394	35	20,360	4,3582	78
10,300	8,5812	28	20,960	4,2348	58
13,540	6,5342	59	21,320	4,1641	60
15,440	5,7342	72	21,700	4,0920	56
15,600	5,6757	79	22,320	3,9798	87
15,960	5,5485	100	22,780	3,9004	80
16,620	5,3296	35	23,200	3,8308	41
16,820	5,2667	39	23,980	3,7079	78
17,320	5,1157	36	24,540	3,6245	42
17,720	5,0012	57	24,780	3,5900	40
18,480	4,7972	74	25,000	3,5589	37
19,060	4,6525	48	25,600	3,4768	58
19,380	4,5764	41	25,980	3,4268	45
19,600	4,5255	41	26,220	3,3960	37

**Ejemplo 5**

10 Los cristales (1,27 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 4 se calentaron a una temperatura exterior de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 horas (cristales marrones claros, 1,24 g).

**Tabla 5: datos de XRPD**

2- $\theta$ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2- $\theta$ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
5,040	17,5191	11	18,880	4,6964	15
8,600	10,2733	16	19,220	4,6141	16
8,740	10,1091	33	19,800	4,4802	23
9,120	9,6887	18	20,180	4,3967	60
10,080	8,7680	26	20,680	4,2915	23
11,580	7,6354	18	20,840	4,2589	29
13,400	6,6022	57	21,240	4,1796	34

2- $\theta$ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2- $\theta$ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
15,380	5,7564	74	21,540	4,1221	23
15,780	5,6114	100	22,160	4,0081	65
16,520	5,3616	11	22,620	3,9277	59
16,640	5,3232	15	23,360	3,8049	18
17,580	5,0407	36	23,800	3,7355	59
17,820	4,9733	15	24,500	3,6304	9
18,280	4,8492	63	24,700	3,6014	12
18,740	4,7312	18	25,320	3,5146	29

### Ejemplo 6

Los cristales húmedos (25,2 g) obtenidos en el Ejemplo de referencia 5 se secaron a presión reducida a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 3,5 horas para dar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (cristales marrones negruzcos, 20,7 g).

### Ejemplo analítico 1: Ensayo de estabilidad

Los cristales obtenidos en el Ejemplo 6 se colocaron en una botella de vidrio marrón, se preservaron a 40°C durante 2 semanas, y se midió la velocidad residual del cristal después de la preservación (velocidad residual: 100,7%).

### Ejemplo analítico 2: Ensayo de solubilidad

- 10 A los cristales (8,87 mg) obtenidos en el Ejemplo 6 se añadió gradualmente, gota a gota, una solución acuosa con pH 6,9. Los cristales casi se disolvieron en el mismo momento en que se añadieron 35 ml (solubilidad: 0,25 mg/ml).

### Ejemplo analítico 3: Ensayo de solubilidad

- 15 A los cristales (10,75 mg) obtenidos en el Ejemplo 6 se añadió gradualmente, gota a gota, una solución acuosa con pH 9,2. Los cristales casi se disolvieron en el mismo momento en que se añadieron 13,5 ml (solubilidad: 0,80 mg/ml).

### Aplicabilidad industrial

Dado que el cristal de la presente invención es superior en la actividad antiúlcera, acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, acción protectora de la mucosa, actividad anti-*Helicobacter pylori* y similares, y tiene baja toxicidad, es útil como un producto farmacéutico.

- 20 Esta solicitud se basa en la solicitud de patente nº 059342/2008 presentada en Japón.

**REIVINDICACIONES**

1. Un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol en donde el patrón de análisis de difracción de rayos X en polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de 10,06±0,2, 8,70±0,2, 6,57±0,2, 5,59±0,2 y 4,00±0,2 Angstrom.
- 5 2. Un agente farmacéutico que comprende el cristal de la reivindicación 1.
3. El agente farmacéutico según la reivindicación 2, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.
- 10 4. El cristal según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o prevención de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o para su uso en la inhibición de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo en un mamífero.
- 15 5. Uso del cristal según la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática (ERGE sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroideo o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.
- 20 6. Un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que comprende el calentamiento de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a no menos de aproximadamente 71°C.
- 25

FIG. 1

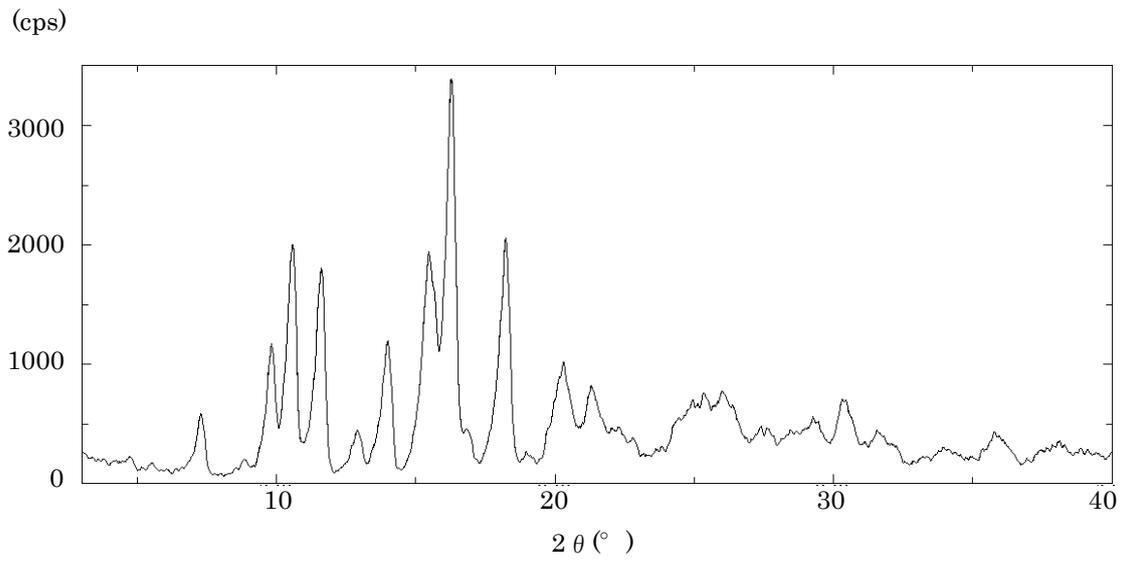
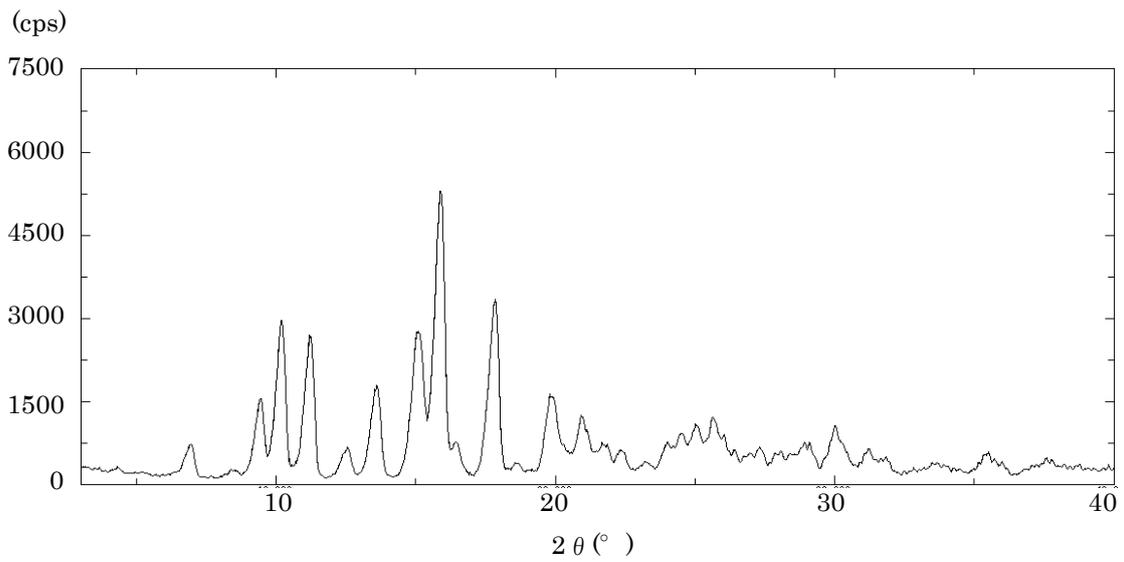
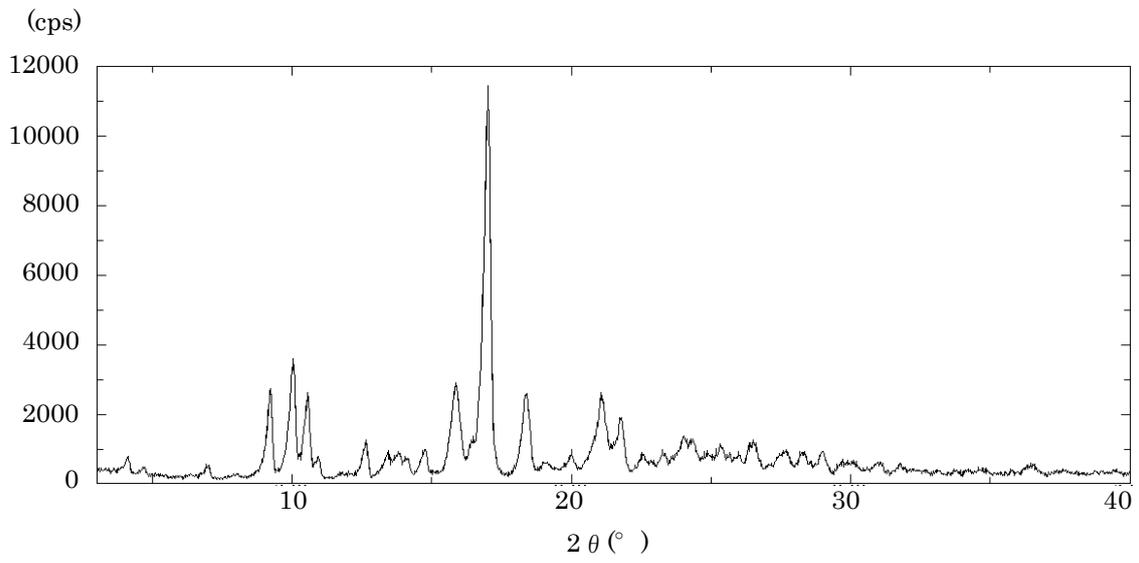


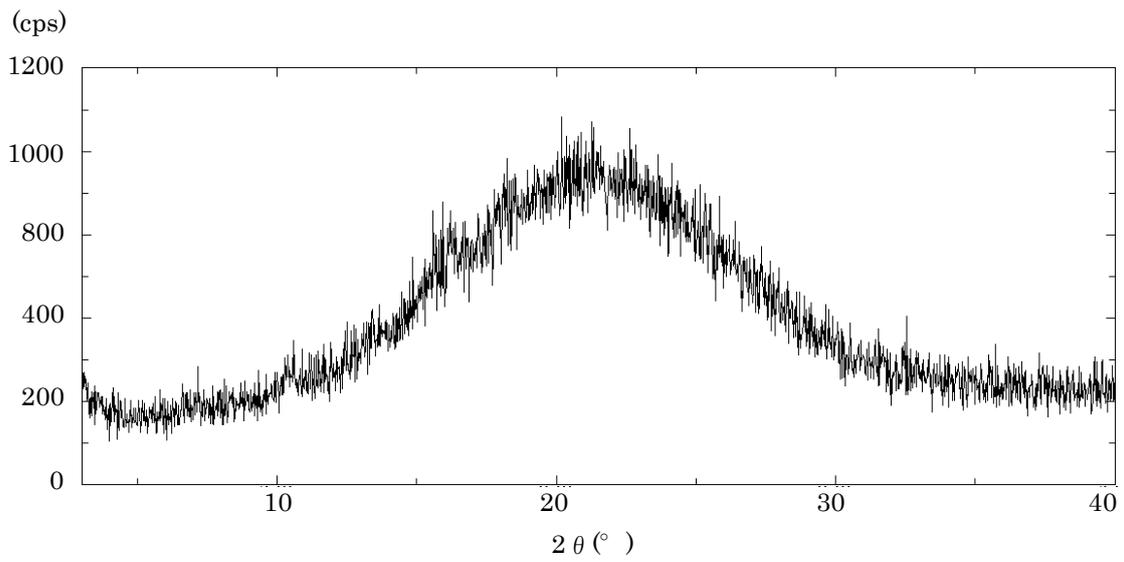
FIG. 2



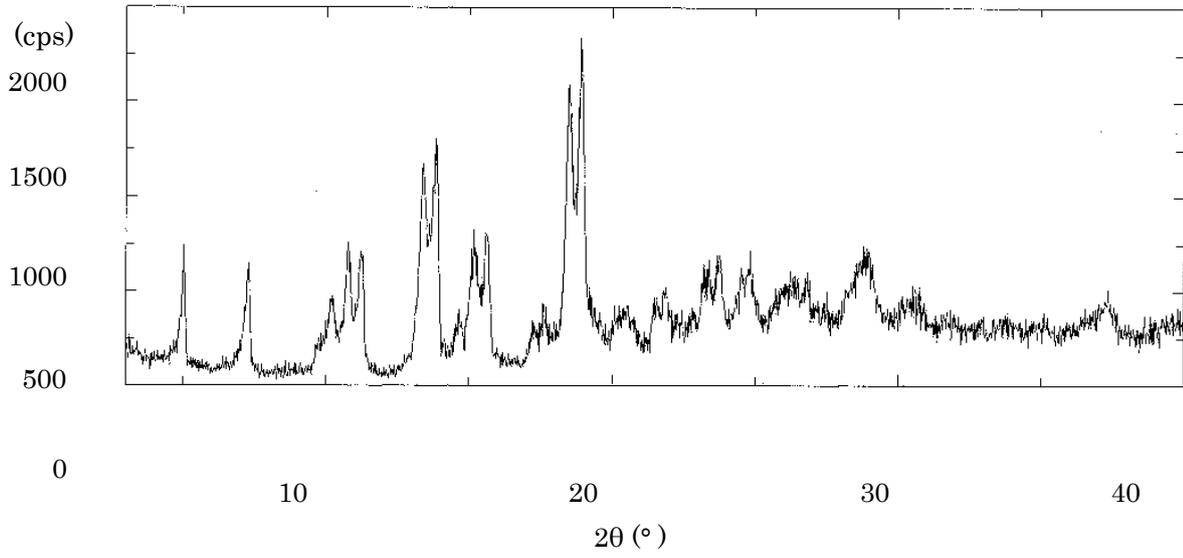
**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**

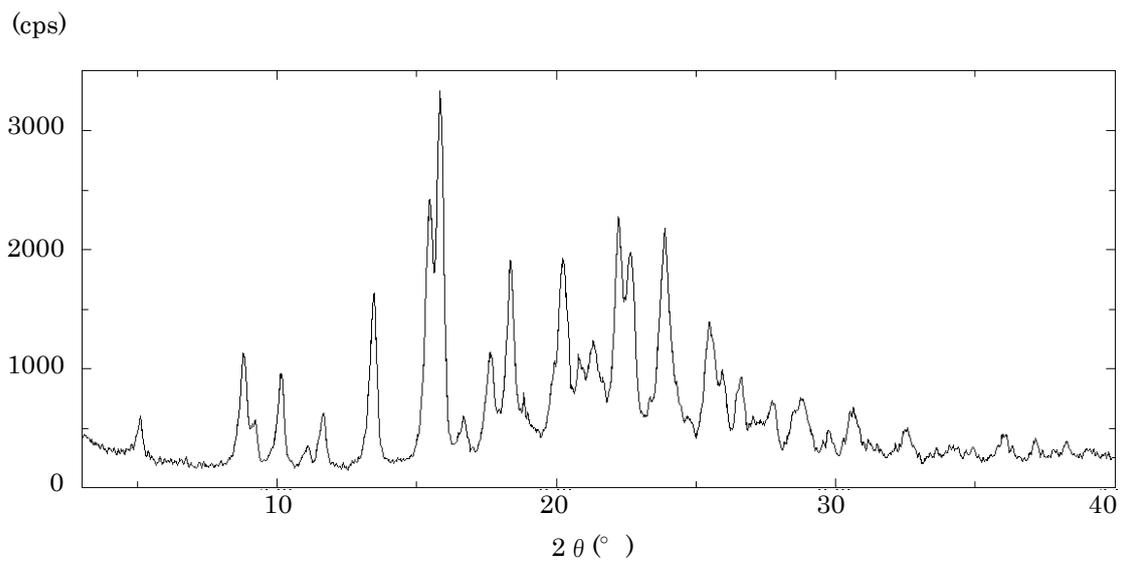


FIG. 7

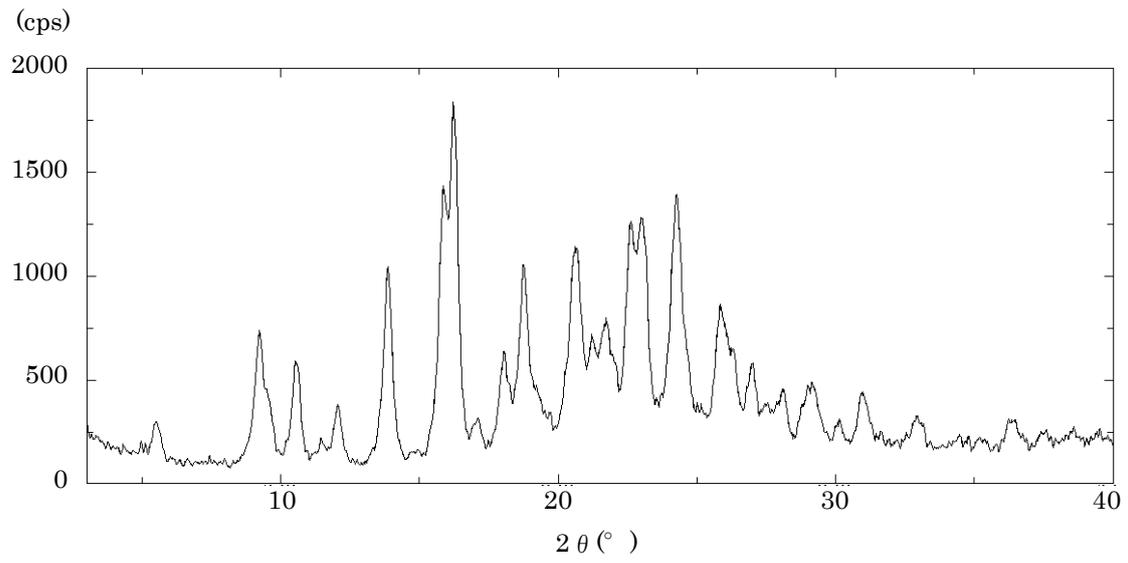


FIG. 8

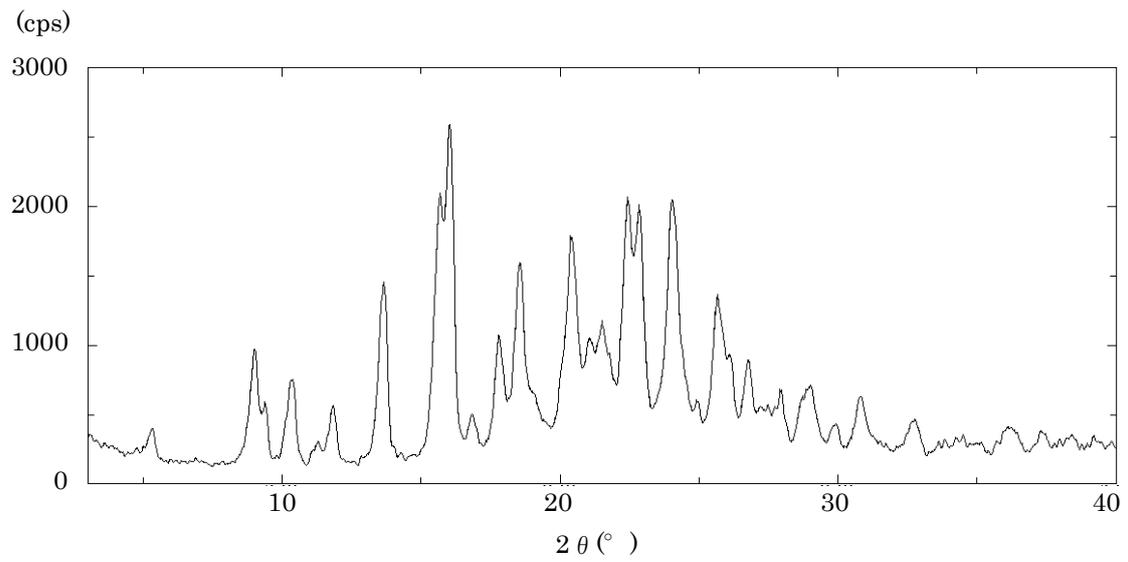


FIG. 9

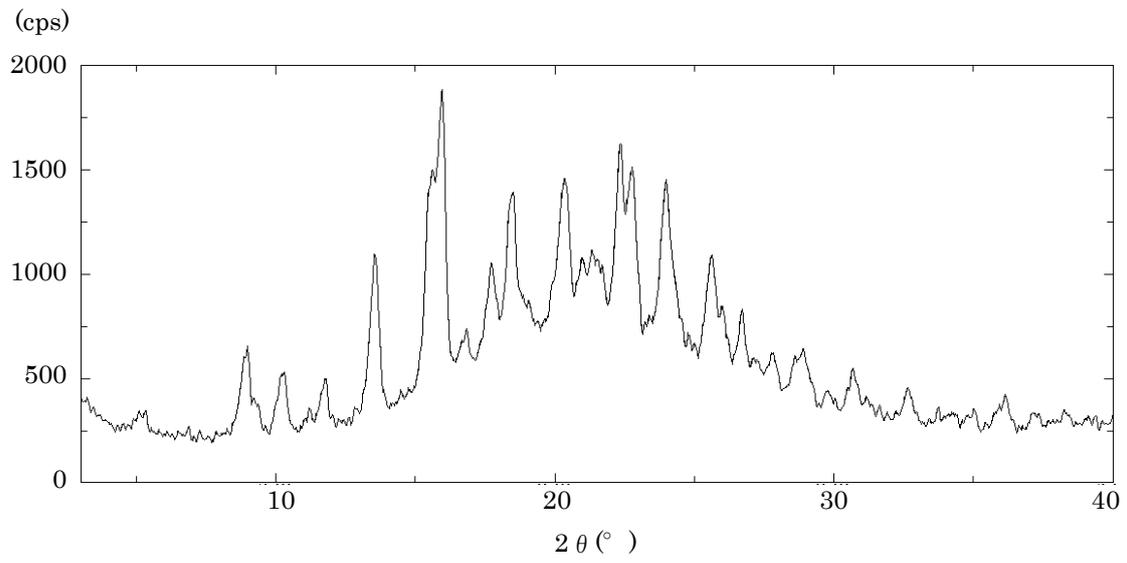


FIG. 10

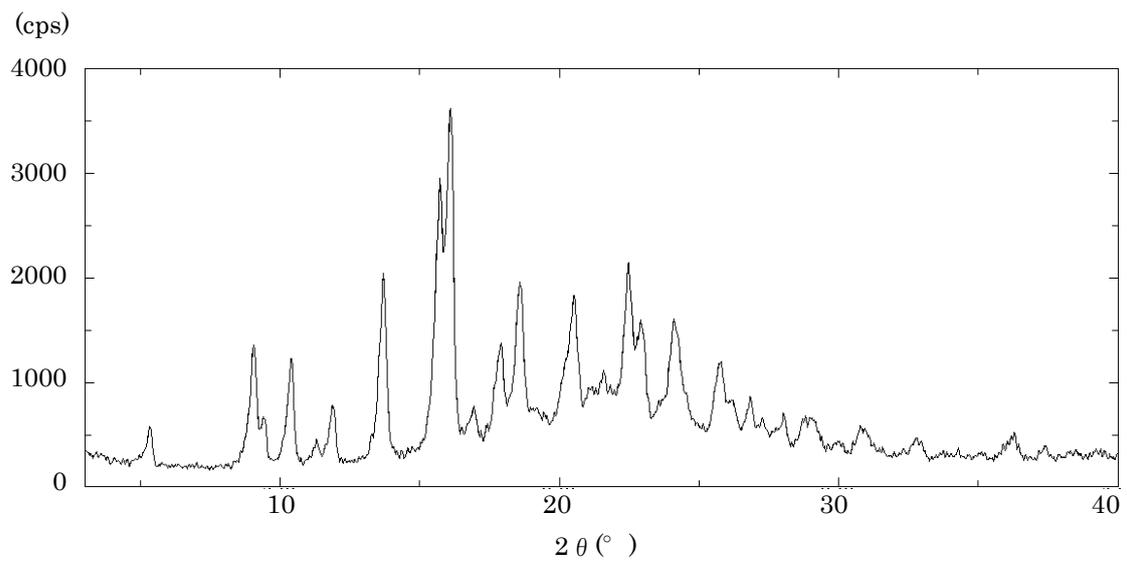


FIG. 11

