

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2000.06.15	(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridade(s): 1999.06.17 JP 17150999	1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.10.08	OSAKA-SHIOSAKA	JP
(45) Data e BPI da concessão: 2013.07.24 145/2013	(72) Inventor(es): ISAO AOKI AKIRA FUJISHIMA KEIJI KAMIYAMA	JP JP JP
	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **(R)-2-[[[3-METIL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)-2-PIRIDINIL]METIL]SULFINIL]-1H-BENZIMIDAZOLE AMORFO COMO AGENTE ANTIULCEROSO**

(57) Resumo:
UM NOVO CRISTAL DE (R)-2-[[[3-METIL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)-2-PIRIDINIL]METIL]SULFINIL]-1H-BENZIMIDAZOLE OU UM SEU SAL DA PRESENTE INVENÇÃO É ÚTIL PARA UM EXCELENTE AGENTE ANTIULCERATIVO.

RESUMO

"(R)-2-[[[3-METIL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)-2-PIRIDINIL]METIL]SULFINIL]-1H-BENZIMIDAZOLE AMORFO COMO AGENTE ANTIULCEROSO"

Um novo cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal da presente invenção é útil para um excelente agente antiulcerativo.

DESCRIÇÃO

"(R)-2-[[[3-METIL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)-2-PIRIDINIL]METIL]SULFINIL]-1H-BENZIMIDAZOLE AMORFO COMO AGENTE ANTIULCEROSO"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um cristal de um composto de benzimidazole que apresenta actividade antiulcerosa.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal que tem actividade antiulcerosa está descrito no documento JP-A-61-50978, etc.

Há necessidade de um agente antiulceroso mais estável e com excelente absorção.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

Tendo enxofre quiral na sua estrutura molecular, o 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ocorre em dois tipos de isómeros ópticos. Após uma extensa investigação, a presente requerente conseguiu a resolução óptica e cristalização do isómero (R) do 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-

benzimidazole e constataram, pela primeira vez, que este cristal serve, satisfatoriamente, como um fármaco, aprofundaram as investigações com base nesta constatação e desenvolveram a presente invenção.

Consequentemente, a presente descrição refere-se a:

[1] um cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal;

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

[3] um cristal de acordo com [2] acima em que o padrão por análise de difracção de raios X de pós tem picos característicos para os espaçamentos interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 e 3,11 Angstrom;

[4] uma composição farmacêutica que compreende o cristal de acordo com [1] acima;

[5] uma composição farmacêutica de acordo com [4] acima, que se destina ao tratamento ou prevenção de úlceras digestivas;

[6] um método para tratamento ou prevenção de úlcera digestiva num mamífero com tal necessidade que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz do cristal de acordo com [1] acima com um excipiente, veículo ou diluente.

[7] utilização do cristal de acordo com [1] acima para o fabrico de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de úlcera digestiva e assim por diante.

O "sal" de "(R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal" inclui, por exemplo, sais de metais, sais com bases orgânicas, sais como aminoácidos básicos e assim por diante. São preferidos os sais fisiologicamente aceitáveis.

Os sais de metais incluem por exemplo, sais de metais alcalinos, tais como o sal de sódio e o sal de potássio; e sais de metais alcalino-terrosos, tais como o sal de cálcio, o sal de magnésio e o sal de bário. Os sais com bases orgânicas incluem, por exemplo, sais com trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N-dibenziletilenodiamina, etc. Os sais com aminoácidos básicos incluem, por exemplo, sais com arginina, lisina, etc.

O cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal pode ser um hidrato ou não.

O referido "hidrato" inclui o 0,5 hidrato até ao 5,0 hidrato. Entre outros, são preferidos o 0,5 hidrato, 1,0 hidrato, 1,5 hidrato, 2,0 hidrato e 2,5 hidrato. É mais preferido o 1,5 hidrato.

O cristal do (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal pode ser produzido submetendo 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal a uma resolução óptica ou submetendo 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-benzimidazole a uma oxidação assimétrica, para se obter o isómero (R), seguida por cristalização do isómero resultante.

Os métodos de resolução óptica incluem métodos conhecidos *per se*, por exemplo, um método de recristalização fraccionada, um método com coluna quiral, um método de diastereómeros e assim por diante. A oxidação assimétrica inclui um processo conhecido *per se*.

O "método da recristalização fraccionada" inclui um método no qual é formado um sal entre um racemato e um composto opticamente activo [e. g., ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.], sal esse que é separado por recristalização fraccionada etc., e, se desejado, submetido a um processo de neutralização, para dar um isómero óptico livre.

O "método da coluna quiral" inclui um método no qual um racemato ou um seu sal é aplicado numa coluna para separação dos isómeros ópticos (coluna quiral). No caso da cromatografia líquida, por exemplo, os isómeros ópticos são separados por adição de uma racemato a uma coluna quiral, tais como ENANTIO-OVM (produzida por Tosoh Corporation) ou a série DAICEL CHIRAL (produzida por Daicel Corporation), e desenvolvimento do racemato em água, num tampão (e. g., tampão fosfato), solvente orgânico (e. g., hexano, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, trietilamina, etc.) ou uma mistura destes solventes. No caso da cromatografia gasosa, por exemplo, utiliza-se uma coluna quiral como uma CP-Chirasil-DeX CB (produzida por GL Science) para separar os isómeros ópticos.

O "método dos diastereómeros" inclui um método no qual se faz reagir um racemato e um reagente opticamente activo (de um

modo preferido, faz-se reagir um reagente opticamente activo com a posição 1 do grupo benzimidazole) para dar uma mistura de diastereómeros, que é, então, submetida a processos de separação correntes (e. g., recristalização fraccionada, cromatografia, etc.) para se obter cada um dos diastereómeros, que é submetido a uma reacção química (e. g., hidrólise ácida, hidrólise básica, hidrogenólise, etc.) para remover a porção do reagente opticamente activo, com o que se obtém o isómero óptico desejado. O referido "reagente opticamente activo" inclui, por exemplo, ácidos orgânicos opticamente activos, tal como MTPA [ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacético] e ácido (-)-mentoxiacético; e halogenetos de alcoximetilo opticamente activos, tal como (1R-endo)-2-(clorometoxi)-1,3,3-trimetilbiciclo-[2.2.1]heptano, etc.

O 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal é produzido pelos métodos descritos nos documentos JP-A-61-50978, USP 4628098, etc., ou por processos análogos a esses.

Os métodos de cristalização incluem métodos conhecidos *per se*, por exemplo, uma cristalização a partir da solução, uma cristalização a partir de vapor e uma cristalização a partir da forma fundida.

Os métodos de "cristalização a partir de uma solução" incluem, por exemplo, um método de concentração, um método de arrefecimento lento, um método de reacção (método de difusão, método de electrólise), um método de crescimento hidrotérmico, um método com um agente de fusão, e assim por diante. Os solventes a ser utilizados incluem, por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos (e. g., benzeno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarbonetos halogenados (e. g., diclorometano, clorofórmio,

etc.), hidrocarbonetos saturados (e. g., hexano, heptano, ciclo-hexano, etc.), éteres (e. g., éter dietílico, éter diisopropílico, tetra-hidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (e. g., acetonitrilo, etc.), cetonas (e. g., acetona, etc.), sulfóxidos (e. g., sulfóxido de dimetilo, etc.), amidas de ácidos (e. g., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (e. g., acetato de etilo, etc.), álcoois (e. g., metanol, etanol, álcool isopropílico, etc.), água e assim por diante. Estes solventes podem ser utilizados individualmente ou numa mistura de dois ou mais tipos em proporções apropriadas (e. g., de 1:1 a 1:100).

Os métodos de "cristalização a partir de vapor" incluem, por exemplo, um método de gaseificação (método em tubo selado, método de caudal gasoso), um método de reacção em fase gasosa, um método de transporte químico e assim por diante.

Os métodos de "cristalização a partir da forma fundida" incluem, por exemplo, um método de congelação normal (método de *pulling-up*, método com gradiente de temperatura, método de Bridgman), um método de fusão de zona (método de nivelamento de zona, método de zona flutuante), um método de crescimento especial (método VLS, método de epitaxia a partir de fase líquida) e assim por diante.

Para análise do cristal obtido, utiliza-se vulgarmente a análise cristalográfica por difracção de raios X. Além disso, a orientação do cristal também pode ser determinada por um método mecânico, um método óptico, etc.

O cristal assim obtido de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou de um seu sal (daqui em diante também referido como "cristal da presente invenção") também é útil como fármaco porque apresenta

excelente actividade antiulcerosa, actividade inibidora da secreção de ácido gástrico, actividade protectora da mucosa, actividade anti-*Helicobacter pylori*, etc., e porque tem baixa toxicidade. Além disso, por cristalização do isómero (R), não só a sua estabilidade é melhorada mas também é facilitado o seu manuseamento pelo que pode ser preparado como uma composição farmacêutica sólida com boa reprodutibilidade. Além disso, quando administrada oralmente, o cristal da presente invenção é melhor absorvido e evidencia a sua acção mais rapidamente do que o racemato. Além disso, quando administrado, o cristal da presente invenção apresenta uma Cmax (concentração máxima no sangue) mais alta e uma AUC (área sob a curva da concentração em função do tempo) maior do que o racemato e torna-se menos provável que seja metabolizado, em parte devido à taxa mais elevada de ligação a proteínas, apresentando, por isso, uma duração de acção prolongada. O cristal da presente invenção é, por isso, útil como um fármaco em dose baixas e com baixa prevalência de reacções adversas.

O cristal da presente invenção é útil em mamíferos (e. g., humanos, macacos, ovelhas, bovinos, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratos, murganhos, etc.) para o tratamento e prevenção de úlceras digestivas (e. g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera estomal, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.), gastrite, esofagite de refluxo, NUD (dispepsia não ulcerosa), cancro gástrico e linfoma gástrico MALT; erradicação de *Helicobacter pylori*; supressão de hemorragia do tracto gastrointestinal superior devida a úlcera digestiva, úlcera de stress aguda e gastrite hemorrágica; supressão de hemorragia do tracto gastrointestinal superior devida a stress invasivo (stress decorrente de grande cirurgia que requer cuidados intensivos pós-cirurgia, e de distúrbio vascular cerebral, trauma cerebral, falência múltipla dos órgãos e queimadura

extensa que requer tratamento intensivo); tratamento e prevenção de úlcera causada por um agente anti-inflamatório não esteróide; tratamento e prevenção de hiperacidez e úlcera devida a stress pós-operatório; administração do pré-anestésico, etc.

O cristal da presente invenção tem baixa toxicidade e pode ser administrado em segurança por via oral ou não oral (e. g., administração tópica, rectal e intravenosa, etc.), como tal ou na forma de composições farmacêuticas formuladas com um veículo farmacologicamente aceitável, e. g., comprimidos (incluindo comprimidos revestidos com açúcar e comprimidos revestidos com película), pós, grânulos, cápsulas (incluindo cápsulas moles), comprimidos de desintegração oral, líquidos, preparações injectáveis, supositórios, preparações de libertação controlada e pensos transdérmicos, de acordo com métodos conhecidos.

O teor do cristal da presente invenção na composição farmacêutica da presente invenção é cerca de 0,01 a 100% em peso da composição total. Com variações dependentes do indivíduo a quem é administrado, da via de administração, da doença alvo, etc., a sua dose é normalmente cerca de 0,5 a 1500 mg/dia, de um modo preferido, cerca de 5 a 150 mg/dia, com base no ingrediente activo, por exemplo, quando é administrada por via oral como um agente antiulceroso a um humano adulto (60 kg). O cristal da presente invenção pode ser administrado uma vez por dia ou em 2 ou 3 porções divididas por dia.

Os veículos farmacologicamente aceitáveis que podem ser utilizados para produzir a composição farmacêutica da presente invenção incluem várias substâncias veículo orgânicas ou inorgânicas vulgarmente utilizadas como materiais farmacêuticos, incluindo excipientes, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solúveis em água e sais inorgânicos

básicos para preparações sólidas; e solventes, auxiliares de dissolução, agentes de suspensão, agentes isotonzantes, tampões e agentes calmantes para preparações líquidas. Se necessário, também podem ser utilizados outros aditivos farmacêuticos correntes, tais como conservantes, antioxidantes, agentes corantes, agentes edulcorantes, agentes acidulantes, agentes efervescentes e aromatizantes.

Tais "excipientes" incluem, por exemplo, lactose, sacarose, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina, anidrido silícico leve e óxido de titânio.

Tais "lubrificantes" incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ésteres de ácidos gordos e sacarose, polietilenoglicol, talco e ácido esteárico.

Tais "aglutinantes" incluem, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, celulose cristalina, α -amido, polivinilpirrolidona, goma arábica em pó, gelatina, pululano e hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição.

Tais "desintegrantes" incluem (1) povidona reticulada, (2) os chamados super-desintegrantes, tais como carmelose sódica reticulada (FMC-Asahi Chemical) e carmelose de cálcio (Gotoku Yakuhin), (3) carboximetilamido de sódio (e. g., produto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulose com baixo grau de substituição (e. g., produto de Shin-Etsu Chemical), (5) amido de milho e assim por diante. A referida "povidona reticulada" pode ser qualquer polímero reticulado com o nome químico de homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona, incluindo polivinilpirrolidona (PVPP) e homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, e é exemplificada por Colidon CL (produzido por

BASF), Polyplasdon XL (produzido por ISP), Polyplasdon XL-10 (produzido por ISP) e Polyplasdon INF-10 (produzido por ISP).

Tais "polímeros solúveis em água" incluem, por exemplo, polímeros solúveis em água e solúveis em etanol [e. g., derivados de celulose, tais como hidroxipropilcelulose (daqui em diante também referida como HPC), polivinilpirrolidona] e polímeros solúveis em água e insolúveis em etanol [e. g., derivados de celulose, tal como hidroxipropilmetilcelulose (daqui em diante também referida como HMPC), metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio, poliacrilato de sódio, álcool polivinílico, alginato de sódio, goma de guar].

Tais "sais inorgânicos básicos" incluem, por exemplo, sais inorgânicos básicos de sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio. São preferidos os sais inorgânicos básicos de magnésio e/ou cálcio. São mais preferidos os sais inorgânicos básicos de magnésio. Esses sais inorgânicos básicos de sódio incluem, por exemplo, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenofosfato dissódico, etc. Esses sais inorgânicos básicos de potássio incluem, por exemplo, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de potássio, etc. Esses sais inorgânicos básicos de magnésio incluem, por exemplo, carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, aluminato metassilicato de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio, hidrotalcite sintética [$Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O$], hidróxido de alumínio e magnésio, e assim por diante. Entre outros, é preferido carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, etc. Esses sais inorgânicos básicos de cálcio incluem, por exemplo, carbonato de cálcio precipitado, hidróxido de cálcio, etc.

Tais "solventes" incluem, por exemplo, água para injeção, álcool, propilenoglicol, macrogol, óleo de sésamo, óleo de milho e azeite.

Tais "auxiliares de dissolução" incluem, por exemplo, polietilenoglicol, propilenoglicol, D-manitol, benzoato de benzilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sódio e citrato de sódio.

Tais "agentes de suspensão" incluem, por exemplo, tensoactivos, tais como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sódio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio e monoestearato de glicerol; e polímeros hidrófilos, tais como álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose.

Tais "agentes isotonzantes" incluem, por exemplo, glucose, D-sorbitol, cloreto de sódio, glicerol e D-manitol.

Tais "tampões" incluem, por exemplo, soluções tampão de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.

Tais "agentes calmantes" incluem, por exemplo, álcool benzílico.

Tais "conservantes" incluem, por exemplo, ésteres do ácido p-oxibenzóico, clorobutanol, álcool benzílico, álcool fenético, ácido desidroacético e ácido sórbico.

Tais "antioxidantes" incluem, por exemplo, sulfitos, ácido ascórbico e α -tocoferol.

Tais "agentes corantes" incluem, por exemplo, corantes alimentares, tais como Corante Alimentar Amarelo N° 5, Corante Alimentar Vermelho N° 2 e Corante Alimentar Azul N° 2; e pigmentos corantes alimentares e óxido vermelho de ferro.

Tais "agentes edulcorantes" incluem, por exemplo, sacarina sódica, glicirretinato dipotássico, aspártamo, *Stevia* e taumatina.

Tais "agentes acidulantes" incluem, por exemplo, ácido cítrico (anidrido cítrico), ácido tartárico e ácido málico.

Tais "agentes efervescentes" incluem, por exemplo, bicarbonato de sódio.

Tais "aromatizantes" podem ser substâncias sintéticas ou substâncias de ocorrência natural e incluem, por exemplo, limão, lima, laranja, mentol e morango.

O cristal da presente invenção pode ser preparado como uma preparação para administração oral de acordo com um método corrente conhecido, por exemplo, conferindo-lhe forma por compressão na presença de um excipiente, um desintegrante, um aglutinante, um lubrificante ou semelhante e, subsequentemente, revestindo-a, se necessário, por um método corrente conhecido a fim de mascarar o sabor, para dissolução entérica ou para libertação controlada. Para uma preparação entérica, pode ser proporcionada uma camada intermédia por um método corrente conhecido entre a camada entérica e a camada contendo fármaco para efeitos de separação das duas camadas.

Para preparação do cristal da presente invenção como um

comprimido de desintegração oral, os métodos disponíveis incluem, por exemplo, um método no qual um núcleo contendo celulose cristalina e lactose é revestido com o cristal da presente invenção e um sal inorgânico básico, e é adicionalmente revestido com uma camada de revestimento contendo um polímero solúvel em água, para produzir uma composição, que é revestida com uma camada de revestimento entérico contendo polietilenoglicol, adicionalmente revestida com uma camada de revestimento entérico contendo citrato de trietilo, ainda adicionalmente revestida com uma camada de revestimento entérico contendo polietilenoglicol, e ainda adicionalmente revestida com manitol, para produzir grânulos finos, que são misturados com aditivos e moldados. A "camada de revestimento entérico" acima referida inclui, por exemplo, substratos poliméricos entéricos aquosos, tais como ftalato acetato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroximetilcelulose, copolímeros do ácido metacrílico [e. g., Eudragit L30D-55 (marca comercial; produzido por Rohm), Colicoat MAE30DP (marca comercial; produzido por BASF), Polykid PA30 (marca comercial; produzido por San-yo Chemical)], carboximetiletilcelulose e goma-laca; substratos de liberação controlada, tais como polímeros do ácido metacrílico [e. g., Eudragit NE30D (marca comercial), Eudragit RL30D (marca comercial), Eudragit RS30D (marca comercial), etc.]; polímeros solúveis em água; plasticizantes, tais como citrato de trietilo, polietilenoglicol, monoglicéridos acetilados, triacetina e óleo de rícino; e as suas misturas. O "aditivo" acima mencionado inclui, por exemplo, álcoois de açúcares solúveis em água (e. g., sorbitol, manitol, multitol, sacáridos de amido reduzido, xilitol, paratinose reduzida, eritritol, etc.), celulose cristalina [e. g., Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulose cristalina.carmelose sódica)], hidroxipropilcelulose com baixo

grau de substituição [e. g., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical) e suas misturas]; também são utilizados aglutinantes, agentes acidulantes, agentes efervescentes, agentes edulcorantes, aromatizantes, lubrificantes, agentes corantes, estabilizadores, excipientes, desintegrantes, etc.

O cristal da presente invenção pode ser utilizado em combinação com 1 a 3 outros ingredientes activos.

Tais "outros ingredientes activos" incluem, por exemplo, substâncias com actividade anti-*Helicobacter pylori*, compostos de imidazole, sais de bismuto, compostos de quinolona e assim por diante. Tais substâncias, são preferidas as substâncias com actividade anti-*Helicobacter pylori*, compostos de imidazole, etc. Essas "substâncias com actividade anti-*Helicobacter pylori*" incluem, por exemplo, penicilinas antibióticas (e. g., amoxicilina, benzilpenicilina, piperacilina, mecilina, etc.), cefemes antibióticas (e. g., cefixima, cefaclor, etc.), macrolidos antibióticos (e. g., eritromicina, claritromicina, etc.), tetraciclinas antibióticas (e. g., tetraciclina, minociclina, estreptomicina, etc.), aminoglicosidos antibióticos (e. g., gentamicina, ampicacina, etc.), imipenem e outras semelhantes. Destas substâncias, são preferidas as penicilinas antibióticas, os macrolidos antibióticos, etc. Esses "compostos de imidazole" incluem, por exemplo, metronidazole, miconazole, etc. tais "sais de bismuto" incluem, por exemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. Esses "compostos de quinolona" incluem, por exemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, etc.

Tais "outros ingredientes activos" e o cristal da presente invenção também podem ser utilizados em combinação como uma mistura preparada como uma única composição farmacêutica [e. g., comprimidos, pós, grânulos, cápsulas (incluindo cápsulas

moles), líquidos, preparações injectáveis, supositórios, preparações de libertação controlada, etc.], de acordo com métodos correntes bem conhecidos, e também podem ser preparados como preparações separadas e administradas ao mesmo indivíduo simultaneamente ou com um intervalo de tempo.

MELHOR FORMA DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção é daqui em diante descrita em mais pormenor por meio de, mas não limitada aos seguintes exemplos de referência, exemplos e exemplos experimentais.

Nos exemplos de referência e exemplos seguintes, o termo "temperatura ambiente" indica cerca de 15 a 30 °C.

Os pontos de fusão foram medidos utilizando o Aparelho de Micro Ponto de Fusão (produzido por Yanagimoto Seisakusho) e os valores apresentados não estão corrigidos.

Os espectros de RMN de ^1H foram determinados com CDCl_3 como o solvente utilizando um Varian Gemini-200; os dados são apresentados como os desvios químicos δ (ppm) em relação ao padrão interno tetrametilsilano.

O IV foi determinado utilizando um FTIR-8200 da SHIMADZU.

O UV foi determinado utilizando um espectrofotómetro U-3200 da HITACHI.

A rotação óptica $[\alpha]_D$ foi determinada a 20 °C utilizando um polarímetro digital DIP-370 (produzido por JASCO).

A pureza óptica foi determinada por HPLC (coluna: CHIRALCEL OD 4,6 mm de diâmetro x 250 mm, temperatura: cerca de 20 °C, fase móvel: hexano/2-propanol = 80/20 ou hexano/2-propanol = 85/15, caudal: 1,0 mL/min, comprimento de onda de detecção: 285 nm) utilizando uma coluna quirál.

Os dados de difracção de raios X do cristal para determinação da estrutura absoluta do sulfóxido foram obtidos por meio de um difractómetro de 4 círculos (RIGAKU AFC5R) utilizando a radiação Cu-K α . Após a determinação da fase inicial pelo método directo, a estrutura fina foi analisada utilizando o SHELXL-93. A difracção de raios X de pós foi determinada utilizando um difractómetro de raios X de pós Rigaku RINT2500 (ultraX18) N° PX-3.

Os outros símbolos aqui utilizados têm as seguintes definições:

s : singuleto
d : duplete
t : tripleto
q : quarteto
m : multiplete
bs : singuleto largo
J: constante de acoplamento

Exemplos

Exemplo de Referência 1

Isolamento de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole (R(+)-lansoprazole)

Dissolveu-se 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole (lansoprazole) (racemato) (3,98 g) na fase móvel seguinte (330 mL) e acetonitrilo (37 mL) e fraccionou-se por HPLC (coluna: CHIRALCEL OD 20 mm de diâmetro x 250 mm, temperatura: 30 °C, fase móvel: hexano/2-propanol/etanol=255/35/10, caudal: 16 mL/min, comprimento de onda de detecção: 285 nm, 1 injeção: 20-25 mg). Fracções dos isómeros ópticos com tempo de retenção mais curto foram combinadas e concentradas; os lotes individuais foram combinados e dissolvidos em etanol e filtrados através de um filtro de 0,45 µm; após a adição de hexano, o filtrado foi novamente evaporado até à secura para dar R(+)-lansoprazole (1,6 g, pureza óptica >97,6% ee) como uma substância amorfa.

A substância amorfa obtida foi submetida a fraccionamento e isolamento do mesmo modo que acima para dar R(+)-lansoprazole (1,37 g, pureza óptica >99,9% ee) como uma substância amorfa.

$[\alpha]_D = +174,3^\circ$ ($c = 0,994\%$, CHCl_3)

Exemplo de Referência 2

Isolamento de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole (R(+)-lansoprazole)

Lansoprazole (racemato) (34,2 g) foi dissolvido em 2-propanol (1,710 mL) e hexano (1,140 mL) contendo trietilamina (0,2%) e fraccionado por HPLC (coluna: CHIRALCEL OD 50 mm diâmetro x 500 mm, temperatura: temperatura ambiente, fase móvel: hexano/2-propanol=85/15, caudal: 60 mL/min, comprimento de onda de detecção: 285 nm, 1 injeção: cerca de 300 mg) para

isolar os isômeros ópticos individuais. As frações de um isômero óptico com tempo de retenção mais curto foram combinadas e concentradas; os lotes individuais foram combinados e dissolvidos em etanol (250 mL); após a adição de trietilamina (3 mL), a solução foi filtrada através de um filtro de 0,45 µm. Depois de o filtrado ser concentrado, adicionou-se hexano e o filtrado foi novamente evaporado até à secura para dar R(+)-lansoprazole (9,31 g, pureza óptica 98,3% ee) como uma substância amorfa.

Exemplo 1

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

R(+)-lansoprazole amorfo obtido como no Exemplo de Referência 1 (100 mg) foi dissolvido em acetonitrilo (1 mL), que foi gradualmente evaporado à temperatura ambiente num caudal de azoto. Depois de se ter começado formar cristais, adicionou-se éter dietílico (1,5 mL) e o recipiente foi tapado e mantido em repouso à temperatura ambiente.

O cristal assim formado foi submetido a análise estrutural por raios X e verificou-se que a configuração absoluta do sulfóxido era a configuração R por um método utilizando um parâmetro de Flack. A porção remanescente do cristal foi recolhida por filtração, lavada duas vezes com éter dietílico (1 mL) e seca sob pressão reduzida, para dar cristais de R(+)-lansoprazole (38 mg).

p.f.: 144,0-144,5 °C (dec.)

Análise elementar

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

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

RMN de ^1H : 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 ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3081, 3042, 2984, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267, 1163.

UVmax (CHCl_3): 283,7 nm

$[\alpha]_{\text{D}} = +199,2^\circ$ ($c = 0,202\%$, CHCl_3)

TABELA 1

Dados dos Cristais e Parâmetros de Refinamento da Estrutura

Fórmula molecular	: C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₂ F ₃ S
Peso molecular	: 369,36
Cor e hábito dos cristais	: Incolores, tabulares
Dimensão dos cristais	: 0,40 x 0,30 x 0,04 (mm)
Sistema cristalino	: Monoclínicos
Constantes da rede	: 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	: P2 ₁
Z	: 4
Densidade (determinada)	: 1,452 (g/cm ³)
Coeficiente de reflexão eficaz/ número do parâmetro	: 9,12
R (I \geq 2 σ (I))	: 0,036
Parâmetro de Flack	: -0,02(2)

Exemplo 2

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

(R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazole amorfo obtido como no Exemplo de Referência 2 (9,17 g) foi dissolvido em acetona (20 mL), e adicionou-se água (15 mL) com aquecimento suave. Depois de a

solução ter sido deixada em repouso à temperatura ambiente, de um dia para o outro, adicionou-se água (20 mL), seguida por ultrassonicação. Depois de ter sido recolhido por filtração, o sólido foi lavado com água (30 mL, 20 mL), depois lavado com éter diisopropílico (20 mL) e seco sob pressão reduzida, para dar um sólido (9,10 g). O sólido obtido (9,00 g) foi dissolvido em acetona (30 mL) e, depois de a solução ter sido filtrada, adicionou-se éter diisopropílico (50 mL) ao filtrado. Colocou-se um núcleo de cristal e a mistura foi mantida à temperatura ambiente de um dia para o outro. Os cristais precipitados foram recolhidos por filtração, lavados 3 vezes com éter diisopropílico (10 mL) e secos sob pressão reduzida, para dar cristais (7,85 g). Os cristais obtidos (7,80 g) foram dissolvidos com aquecimento em acetona (22,5 mL) e água (30 mL) e esta solução foi mantida em repouso à temperatura ambiente durante 1 hora. Um sólido precipitado foi recolhido por filtração, lavado com acetona-água (1:4) (15 mL) e seco sob pressão reduzida, para dar um sólido (3,88 g). O sólido obtido (3,88 g) foi dissolvido com aquecimento em acetona (4 mL) e adicionou-se éter diisopropílico (14 mL). Esta solução foi mantida em repouso à temperatura ambiente durante 30 minutos. Os cristais precipitados foram recolhidos por filtração, lavados duas vezes com éter diisopropílico (6 mL) e secos sob pressão reduzida, para dar cristais de R(+)-lansoprazole (3,40 g, pureza óptica 99,8% ee).

p.f.: 147,0-148,0 °C (dec.)

Análise elementar

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

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

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

IV ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 3083, 3034, 2975, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267, 1163

UVmax (CHCl_3): 283,6 nm

$[\alpha]_{\text{D}} = +180,3^\circ$ ($c = 1,004\%$, CHCl_3)

Tabela 2

Dados de Difracção de Raios X de Pós

2θ ($^\circ$)	Valor da Metade da largura	valor d (Å)	Intensidade 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
24,080	0,165	3,6927	37
26,120	0,118	3,4088	32
28,680	0,165	3,1100	20

Exemplo 3

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

(R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole amorfo, obtido como no Exemplo de Referência 1 (100 mg), foi dissolvido em etanol (0,15 mL) e adicionou-se água (0,15 mL). Após a colocação de uma semente, a solução foi mantida em repouso à temperatura ambiente durante 1 hora. Os cristais precipitados foram recolhidos por filtração, lavados duas vezes com água (2 mL) e secos sob pressão reduzida, para dar cristais de 1,5 hidrato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]-sulfinil]-1H-benzimidazole (R(+)-lansoprazole) (96 mg).

p.f.: 76,0-80,0 °C

Análise elementar

Calculada: 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

Tabela 3

Dados de Difraccão de Raios X de Pós

2 θ (°)	Valor da Metade da largura	valor d (Å)	Intensidade 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

Exemplo Experimental 1

Acção supressora sobre a lesão da mucosa gástrica devida a stress por restrição e imersão em água no rato

Ratos SD machos (idade de 7 semanas, com peso de 230 a 250 g) foram deixados em jejum durante 24 horas, após o que foram submetidos a stress ao serem alojados em gaiolas restritivas e imersos abaixo da cartilagem xifóide em posição de pé numa câmara de água a temperatura constante de 23 °C. Após 5 horas, os ratos foram retirados das gaiolas e sacrificados utilizando dióxido de carbono gasoso, e os seus estômagos foram excisados. Depois de fechada com um agrafo a parte inferior do

esófago, injectou-se uma solução de formalina a 1% (10 mL) no estômago através do duodeno, que foi então ocluído, e o estômago foi imerso na mesma solução. Após 10 minutos, fez-se uma incisão ao longo da curvatura maior e mediu-se o comprimento (mm) de cada lesão da mucosa ao estereomicroscópio. A soma global dos comprimentos das lesões de cada estômago foi então tomada como o índice de lesão da mucosa gástrica.

Os cristais de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole (R(+)-lansoprazole) obtidos como no Exemplo 2 foram suspensos em metilcelulose a 0,5% (pH 9,5) contendo NaHCO₃ 0,05 M e administrados por via oral aos 30 minutos antes de submeter os animais a stress (volume de administração: 2 mL/kg). Cada grupo de tratamento compreendia 9 animais. O grupo de controlo (grupo de administração de solvente) e o grupo de administração de fármaco foram comparados pelo teste de Steel.

Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4

Amostra	Dose (mg/kg)	Índice de lesão da mucosa gástrica (mm)	Taxa de supressão (%)
Controlo	-	10,9 ± 1,9	-
Cristal de (R)-lansoprazole	3	0,2 ± 0,2*	98,0

Cada valor do índice de lesão da mucosa gástrica é a média ± erro padrão para os 9 animais de cada grupo.

* p < 0,01 (versus grupo de controlo, teste de Steel)

Exemplo Experimental 2

Os cristais de R(+)-lansoprazole obtidos como no Exemplo 2 (cerca de 5 mg) e R(+)-lansoprazole amorfo obtido como no Exemplo de Referência 1 (cerca de 5 mg) foram cada um deles colocados num frasco de vidro incolor e examinou-se a sua estabilidade durante o armazenamento a 60 °C (tampa retirada). Analisou-se uma solução de 25 mL (concentração: cerca de 0,2 mg/mL) da amostra depois de completado o prazo de armazenamento na fase móvel, juntamente com uma solução padrão preparada utilizando o lote inicial, nas condições de HPLC indicadas adiante, e o teor de R(+)-lansoprazole (percentagem residual) foi calculado a partir da área do pico obtido. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Condições de HPLC analítica

Comprimento de onda de detecção	: UV 275 nm
Coluna	: YMC Pro C18, 4,6 x 150 mm
Fase móvel	: Fluido preparado por adição de ácido fosfórico a água /acetonitrilo/trietilamina (63:37:1) até se atingir pH 7.
Caudal	: 1,0 mL/min
Temperatura da coluna	: 40 °C
Volume de injeção da amostra	: 10 µL

Tabela 5

Estabilidade do Cristal e da Forma Amorfa de
R(+)-Lansoprazole

Amostra	Duração da armazenamento	Descrição	Teor (percentagem residual)
Cristalina	1 semana	Castanha clara	97,0
	2 semanas	Castanha	93,8
	4 semanas	Castanha	91,7
Amorfa	1 semana	Castanha	70,8
	2 semanas	Negra acastanhada	57,5

Quando a amostra foi armazenada a 60 °C (exposta), o cristal do Exemplo 2 reteve um teor que excedeu 90% durante até 4 semanas, enquanto que a forma amorfa do Exemplo de Referência 1 apresentou redução do teor para 70,8% após 1 semana e 57,5% após 2 semanas. Esta constatação demonstra que o cristal de R(+)-lansoprazole é mais estável e mais preferida para utilização como fármaco etc., do que a forma amorfa.

APLICAÇÃO INDUSTRIAL

O cristal da presente invenção é útil como fármaco porque apresenta excelente acção antiulcerosa, actividade inibidora da secreção de ácido gástrico, acção protectora da mucosa, actividade anti-*Helicobacter pylori* etc., e porque tem baixa toxicidade. Além disso, por cristalização do isómero (R), não só é melhorada a sua estabilidade como é facilitado o seu manuseamento pelo que pode ser preparado como uma composição

farmacêutica sólida com boa reprodutibilidade. Além disso, quando administrada oralmente, o cristal da presente invenção é melhor absorvido e apresenta mais rapidamente a sua acção do que o racemato. Além disso, quando administrada, o cristal da presente invenção apresenta uma Cmax superior e uma maior AUC do que o racemato, e tem menos probabilidade de ser metabolizada em parte devido à taxa acrescida de ligação a proteínas, apresentando por isso uma duração prolongada de acção. O cristal da presente invenção é por isso útil como fármaco em doses baixas e com baixa prevalência de reacções adversas.

Lisboa, 25 de Julho de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal para o fabrico de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da síndrome de Zollinger-Ellison.
2. Utilização de um cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal para o fabrico de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de refluxo esofágico.
3. Utilização de um cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazole ou um seu sal para o fabrico de uma composição farmacêutica para erradicação de *Helicobacter pylori*.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 3 em que a composição farmacêutica compreende ainda de um a três outros ingredientes activos.
5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o referido outro ingrediente activo é seleccionado do grupo consistindo em uma substância com acção anti-*Helicobacter pylori*, um composto de imidazole, um sal de bismuto, um composto de quinolina e suas combinações.
6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que a referida substância com acção anti-*Helicobacter pylori* é

seleccionada do grupo consistindo de antibióticos de penicilinas, antibiótico macrólido e suas combinações.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, em que o padrão da análise por difracção de raios X de pós tem picos característicos para os espaçamentos interplanares (d) de 11,68, 6,77, 5,84, 5,73, 4,43, 4,09, 3,94, 3,89, 3,69, 3,41 e 3,11 Angstrom.

Lisboa, 25 de Julho de 2013