



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124417-00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:56

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 107

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

OK
R.G.F.

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-124417

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

cristal del compuesto de bencimidazol

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

T.KJ
10-10-2010



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124417- -00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka shi, Osaka 541-0045 Japón Domicilio: Osaka, Japón		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Hideo HASHIMOTO c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 4720, Takeda, Mitsui, Hikari-shi, Yamaguchi 743-8502, Japón 2. Tadashi URAI c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japón		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/054970 Fecha: 09 de marzo de 2009 Publicación Internacional No. WO 2009/113696 Fecha: 17 de septiembre de 2009			
6 Título (54) <u>CRISTAL DE COMPUESTOS DE BENCIMIDAZOL</u> (C6H5-113)			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/012			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	JP	10 de marzo de 2008	2008-059342
9 Comprobante de pago No.: 10-83,190 Fecha: 05 de octubre de 2010			

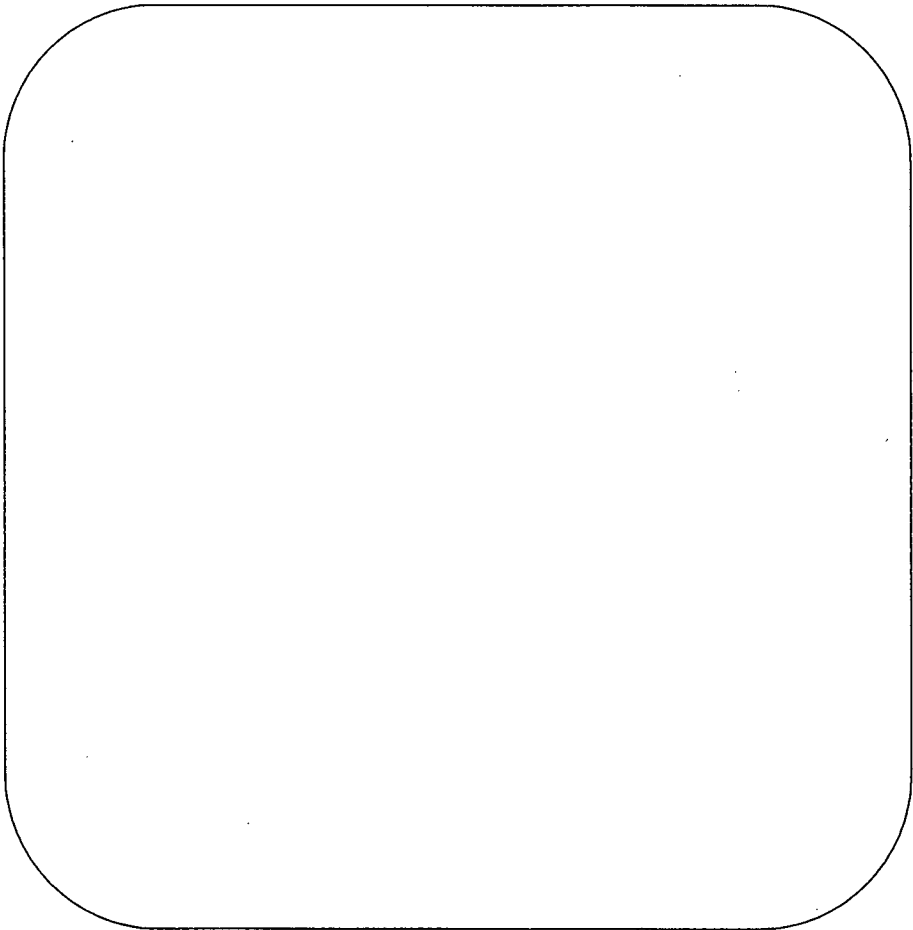
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/113696 A1

Descripción:

Páginas 32 en el idioma original

Páginas 30 en español

Reivindicaciones: Número (s) 6

Figuras: Número (s) 11

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Fe

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

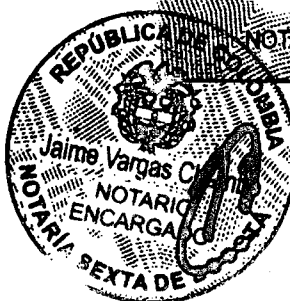
14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of secrets industrial, and administrative suits instituted by me (us) or our agents. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, arbitrate



05 OCT 2010

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos:

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma

Hiroshi Akimoto Ph. D.

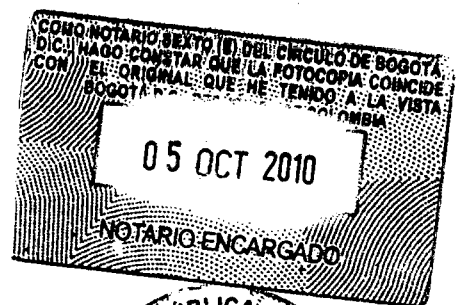
Signature

Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer





7

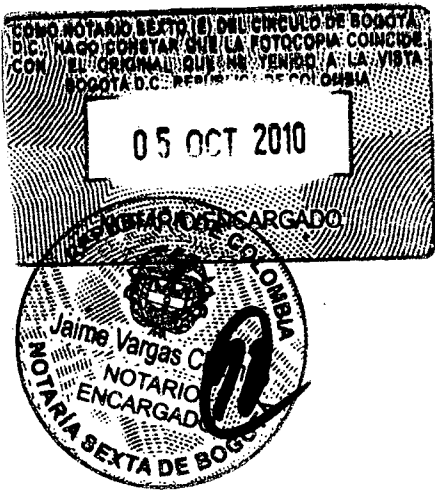
REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

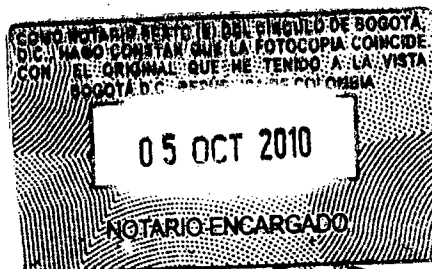
9. Seal/stamp:

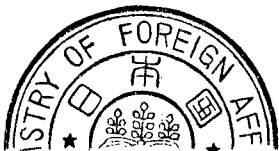


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

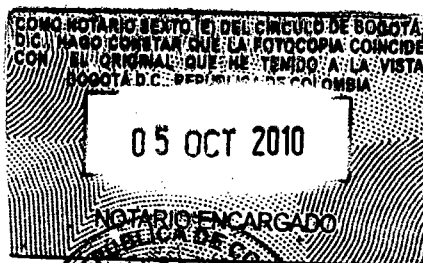
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣





10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6412-6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

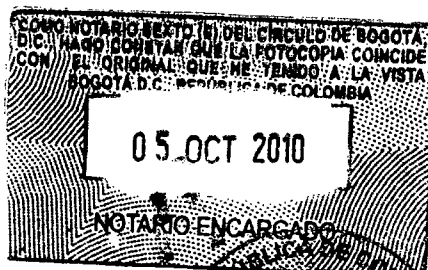
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry


Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A No 009149

2005 FEB -14 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFE DE SOCOTAD.C.

SECRET

2024

[illegible]

REPUBLICA DE COLOMBIA
 MINISTERIO DE JUSTICIA
 OFICINA GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL
 5 OCT 2010
 NOTARIO ENCARGADO

A circular notary seal. The outer ring contains the text "REPÚBLICA DE COLOMBIA" at the top and "NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ" at the bottom. Inside the ring, on the left, is the Colombian coat of arms. On the right is a stylized signature. The center of the seal contains the text "Jaime Vargas" and "NOTARIO ENCARGADO". Above the seal, the word "Derechos" is partially visible. To the left, the word "ENCARGADO" is partially visible.

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

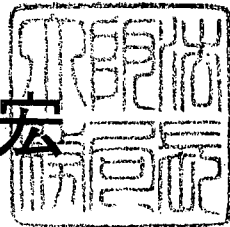
この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長

梅津和宏

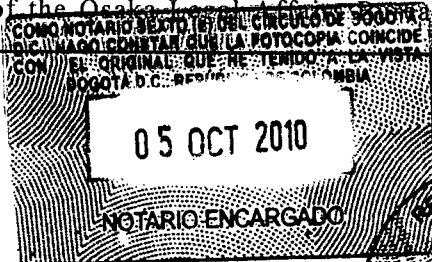


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Local Affairs Bureau



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

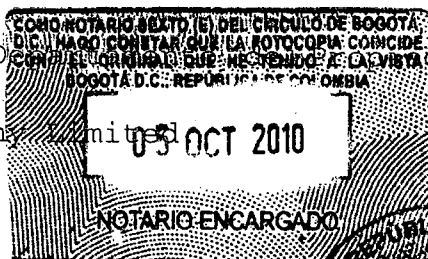
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004



10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

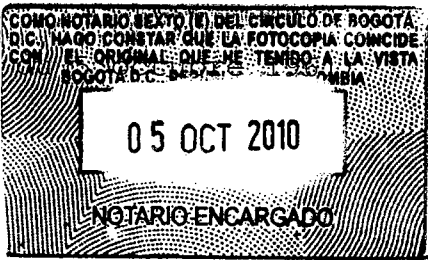
El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haya)



- 1. País: JAPÓN
Este documento público
- 2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
- 3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
- 4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público



14

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

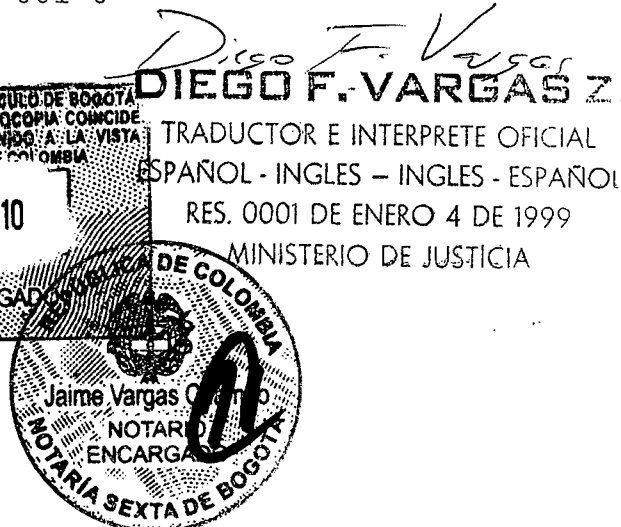
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario

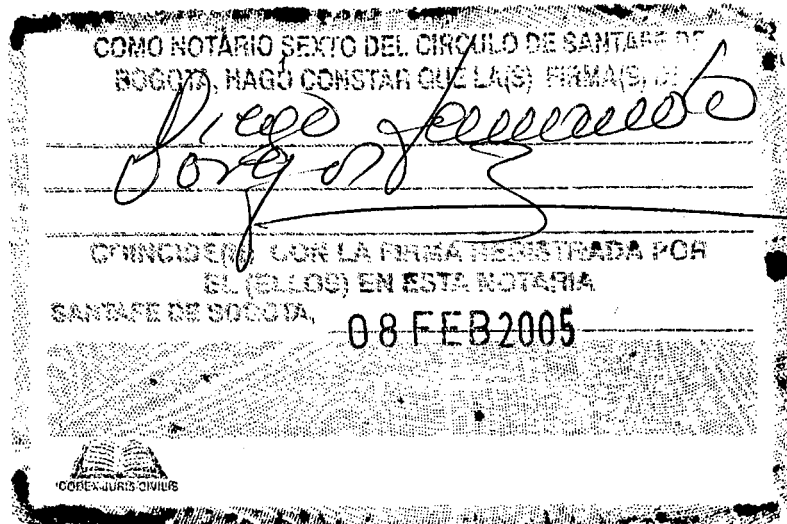
Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

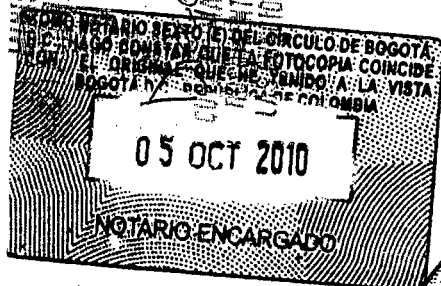
WCS
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

WCS
HA APARECIDO EN EL
NOTARIO DESEMPERA
INDICADAS



Certificado

- 5. en Osaka
- 6. DIC 17 DE 2004
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

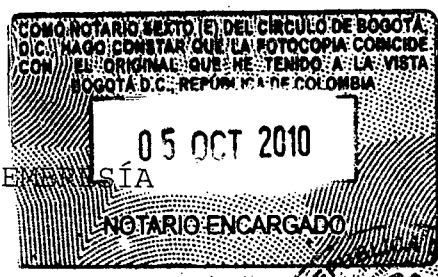
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-5412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBERSÍA



El presente es para certificar que la siguiente persona está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

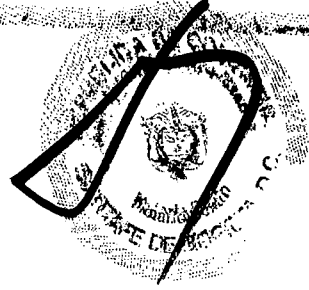
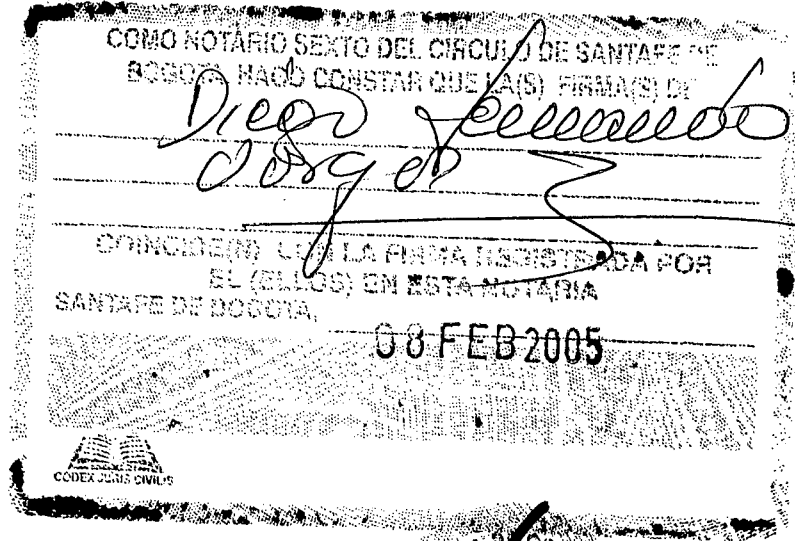
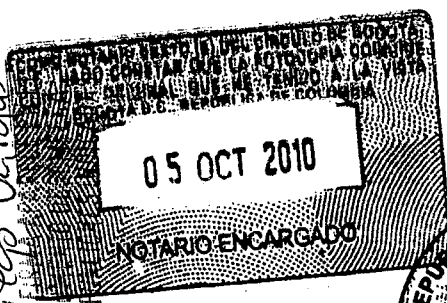
2005 FEB - 8 P 2:39

ucs
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

31333911

Diego Vargas
COPIA
RECIBIDA
LAS



16

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

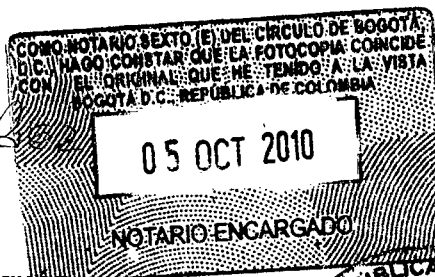
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

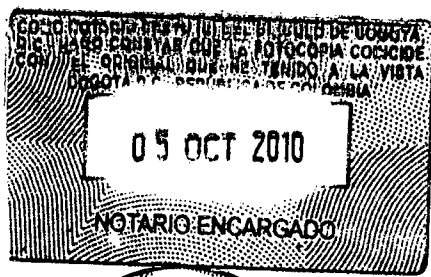
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecieron(eron) *Emilio Barrera*
Williamson Luz Clemencia
Sanchez de Pariz
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
438019 TP 31929
35456344 TP 23555
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Barrera
Luz Clemencia Sanchez de Pariz



ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

- 1.
- 2.

domiciliado(s) en

de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente
de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Hideo HASHIMOTO
2. Tadashi URAI

of

1. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
4720, Takeda, Mitsui, Hikari-shi, Yamaguchi
743-8502 Japan

2. c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
CRYSTAL OF BENZIMIDAZOLE COMPOUND

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

Takeda Pharmaceutical Company Limited
a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

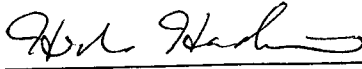
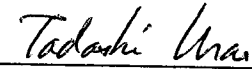
all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

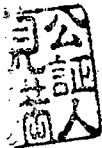
Dado y firmado hoy/Given and signed this

day of 2010

en/in

Firma/Signature

1.  Hideo HASHIMOTO2.  Tadashi URAI



18

大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成22年 第 367 号



井 征は、本職の面前でこの証書に署名した。

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by

Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of

Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. AUG. 17. 2010

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 4860

9. Seal/stamp:



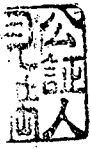
10. Signature:

Naomi Asano

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs





19

REGISTER NUMBER 367 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same are the true signature of Mr. Tadashi URAI.

And, I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Ms. Tomoyo KOZAWA in my presence to be the true signature of Mr. Hideo HASHIMOTO.

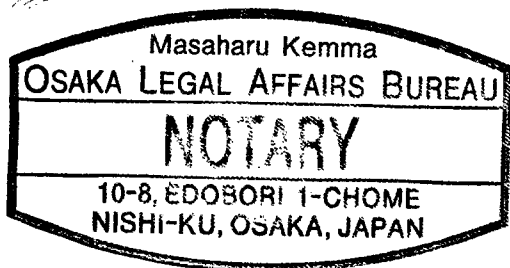
Dated this 16th day of August, 2010

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau





20

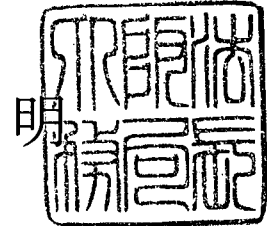
第 3587 号

証 明

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 22 年 8 月 17 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 石 井 寛



Registration No.

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date AUG. 17. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

21

TRADUCCIÓN OFICIAL 276/2010 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y ESPAÑOL POR EL CUAL LOS ABAJO FIRMANTES, 1) HIDEO HASHIMOTO, 2) TADASHI URAI DOMICILIADOS RESPECTIVAMENTE, 1) EN C/O **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, 4720, TAKEDA, MITSUI, HIKARI-SHI, YAMAGUCHI 743-8502, JAPÓN Y 2) EN C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 532-8686 JAPÓN DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DEL INVENTO **COMPUESTO DE CRISTAL DE BENZIMIDAZOL** Y USO DEL MISMO Y QUE LO CEDEN Y TRANSFIEREN SIN LIMITACIÓN A FAVOR DE LA SOCIEDAD **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JAPÓN TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE DE INVENCION CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA.

DADO Y FIRMADO POR 1 HIDEO HASHIMOTO Y 2 TADASHI URAI

NÚMERO DE REGISTRO 367/2010

Por la presente certifico que este documento fue firmado ante mi y que la firma que aparece en el mismo es la firma verídica de TADASHI URAI.

Además certifico que la firma de este documento solicitado ha sido aprobada por la señora TOMOYO KOZAWA en mi presencia y reconocida como la firma verídica del señor HIDEO HASHIMOTO.

Fechado hoy 16 de agosto de 2010.

10-8, Edobori 1-chome, Nishi-ku, Osaka, Japón.

Eduardo Calzdo N
Eduardo Calzdo Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

FIRMADO: MASA HARU KEMMA, notario adjunto a la oficina de asuntos jurídicos de Osaka.

SELLO: MASA HARU KEMMA. OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA.

NOTARIO, 10-8, EDOBORI 1-CHOME, NISHI-KU, OSAKA, JAPÓN

CERTIFICACIÓN

Por la presente se certifica que la certificación notarial adjunta ha sido firmada por un notario debidamente autorizado y practicante en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en la misma es genuino. 17 de agosto de 2010.

Director de la Oficina de Asuntos jurídicos de Osaka.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 SET 20 12:29
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MASA HARU KEMMA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE ASUNTOS JURÍDICOS DE OSAKA

4. lleva el sello/estampilla de MASA HARU KEMMA NOTARIO PÚBLICO. CERTIFICADO

5. En OSAKA. 6. el 17 de agosto de 2010

7. Por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. No. 4860

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: NAOMI ASANO, a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores, COLO-14656-841-064-2. 407 palabras. 1 hora

ECN\ECN\ID-177855\WPCL002G

Bogotá, 16 de septiembre de 2010.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
032792
NOTARIO
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIBIDA
AS FUNCIONES INDICADAS

Edmundo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 September 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/113696 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2009/054970

(22) International Filing Date:
9 March 2009 (09.03.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2008-059342 10 March 2008 (10.03.2008) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HASHIMOTO, Hideo** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **URAI, Tadashi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midouji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTAL OF BENZIMIDAZOLE COMPOUND

(57) Abstract: Provided is a crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole showing an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.06±0.2, 8.70±0.2, 6.57±0.2, 5.59±0.2 and 4.00±0.2 Angstroms. The present invention provides a stable antiulcer drug superior in the absorbability.

WO 2009/113696 A1

24

DESCRIPTION

CRYSTAL OF BENZIMIDAZOLE COMPOUND

TECHNICAL FIELD

[0001]

5 The present invention relates to a crystal of a benzimidazole compound which shows an antiulcer action.

[0002]

(BACKGROUND OF THE INVENTION)

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-
10 pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or a salt thereof having an antiulcer action is reported in JP-A-61-50978, etc.

[0003]

An anhydrous or hydrate crystal of optically active (R)-
2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-
15 pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole is reported in WO2004/083200, WO01/87874, WO02/44167 and the like.

[0004]

There is a demand for an antiulcer drug which is stable and superior in the absorbability.

20

DISCLOSURE OF THE INVENTION

[0005]

The present inventors have conducted intensive studies and succeeded in producing (R) isomer of 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-
25 benzimidazole as a crystal having high stability and high solubility, and found that the crystal is sufficiently satisfactory as a pharmaceutical agent. In addition, it is known that a conventional anhydrous crystal of (R) isomer of 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-
30 pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole is produced through a crystallization process. The present inventors have found that the anhydrous crystal of the present invention, which is a crystalline polymorph thereof, can be produced by an economical and convenient method including heating a known
35 solvate crystal (including hydrate crystal) of an (R) isomer

of 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or an amorphous (R) isomer of 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, without going
 5 through general crystallization processes. Based on such finding, they have completed the present invention.

[0006]

Accordingly, the present invention relates to:

(1) a crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-
 10 2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole wherein the powder X-ray diffraction analysis pattern has characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.06 ± 0.2 , 8.70 ± 0.2 , 6.57 ± 0.2 , 5.59 ± 0.2 and 4.00 ± 0.2 Angstrom,

[0007]

15 (2) a pharmaceutical agent comprising the crystal of the aforementioned (1),

[0008]

(3) the pharmaceutical agent of the aforementioned (2), which is an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent, or hyperacidity or ulcer due to
 25 postoperative stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress,

[0009]

(4) a method of treating or preventing peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent, or hyperacidity or ulcer due to
 35 postoperative stress; or a method of inhibiting upper

gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress, which comprises administering an effective amount of the crystal of the aforementioned (1) to a mammal,

5 [0010]

(5) use of the crystal of the aforementioned (1) for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease

10 (Symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent, or hyperacidity or ulcer due to postoperative stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress
15 ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress,

[0011]

(6) a production method of a crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, comprising heating amorphous (R)-2-[[[3-methyl-
20 4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or a solvate crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole to not lower than about 71°C, and the like.

25 [0012]

Since the crystal of the present invention has a superior antiulcer activity, a gastric acid secretion-inhibiting action, a mucosa-protecting action, an anti-*Helicobacter pylori* activity and the like, as well as low toxicity, it is useful
30 as a pharmaceutical product. Moreover, since the crystal of the present invention has high stability and high solubility, when it is orally administered, it achieves superior absorbability and rapid expression of action as compared to racemate and known optical isomer crystals. In addition, when
35 the crystal of the present invention is administered, it shows

27

higher Cmax and greater AUC as compared to racemate, and shows an extended duration of the action because it becomes likely to resist metabolism because of the increased protein binding ratio and the like. Therefore, the crystal is useful as a pharmaceutical product with a small dose and a fewer side effects. Furthermore, the crystal of the present invention can be obtained by merely heating a solvate crystal (including hydrate crystal) or an amorphous form of 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, without a crystallization process necessary for the production of a known anhydrous crystal of an (R) isomer thereof. Thus, the operation is convenient and an economical production is available.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

15 [0013]

Fig. 1 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Reference Example 1.

Fig. 2 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Reference Example 2.

20 Fig. 3 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Reference Example 3.

Fig. 4 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the amorphous of Reference Example 4.

Fig. 5 is one example of a powder X-ray diffraction chart
25 showing the crystal of Reference Example 5.

Fig. 6 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Example 1.

Fig. 7 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Example 2.

30 Fig. 8 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Example 3.

Fig. 9 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Example 4.

Fig. 10 is one example of a powder X-ray diffraction
35 chart showing the crystal of Example 5.

Fig. 11 is one example of a powder X-ray diffraction chart showing the crystal of Example 6.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0014]

5 The crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole (hereinafter sometimes to be abbreviated as (R)-lansoprazole) of the present invention may be a solvate such as hydrate and the like, or may be an anhydrate.

10 [0015]

Here, the enantiomeric excess of (R)-lansoprazole of the present invention is, for example, not less than about 80%ee, preferably not less than about 90%ee.

[0016]

15 Examples of the "hydrate" include 0.5 hydrate to 5.0 hydrate. Among these, 0.5 hydrate, 1.0 hydrate, 1.5 hydrate, 2.0 hydrate and 2.5 hydrate are preferable. Particularly preferred are 0.5 hydrate, 1.0 hydrate and 1.5 hydrate.

[0017]

20 The (R)-lansoprazole or a hydrate thereof of the present invention may be a deuterated form.

[0018]

In addition, the crystal of (R)-lansoprazole of the present invention may be a solvate other than hydrates.

25 [0019]

Examples of the solvate crystal of (R)-lansoprazole include alcohol solvate crystals such as methanol solvate crystal, ethanol solvate crystal and the like (preferably C₁₋₆ alcohol solvate crystal), organic solvent hydrate crystal to
30 which water and organic solvent are added (e.g., alcohol hydrate crystals such as methanol hydrate, ethanol hydrate, etc., preferably C₁₋₆ alcohol hydrate crystal) and the like.

[0020]

The crystal of the present invention can be produced by
35 crystal transformation of amorphous (R)-lansoprazole or a

29
solvate crystal of (R)-lansoprazole (including hydrate crystal, hereinafter the same).

[0021]

The crystal transformation is a phenomenon where a
5 crystal structure changes when the temperature or pressure exceeds a certain level.

[0022]

Examples of the method of crystal transformation include "crystallization from a solution" to be mentioned below, as
10 well as, for example, a transpiration method (in which a known crystal is dissolved in a solvent and, after filtration, the solvent is evaporated under atmospheric conditions), a slurry method (in which a known crystal is added to a solvent such that excess solid remains therein to give a suspension, the
15 suspension is stirred at atmospheric temperature or under heating and the solid is collected by filtration), and methods such as drying under reduced pressure, pulverization, pressurization, heating and the like.

[0023]

20 To obtain the crystal of the present invention, a method including heating amorphous (R)-lansoprazole or a solvate crystal of (R)-lansoprazole is particularly preferable from among the above-mentioned methods.

[0024]

25 The method of heating is not particularly specified and, for example, amorphous (R)-lansoprazole or a solvate crystal of (R)-lansoprazole is heated to about 71°C or above, preferably about 71°C to about 140°C, more preferably about 75°C to about 120°C, particularly preferably about 80°C to about
30 110°C, using a heating apparatus.

[0025]

As the heating apparatus, for example, water bath, oil bath, immersion heater, mantle heater, chamber dryer, filter dryer, vibrating dryer, double-cone dryer, Nauta mixer,
35 agitated cylinder dryer, fluidized bed dryer, pneumatic

conveying dryer, infrared dryer, microwave dryer and the like can be used.

[0026]

Along with heating, pressurization, depressurization,
5 atmosphere pressure, air flow, infrared irradiation, microwave irradiation and the like may be employed.

[0027]

The above-mentioned "depressurization" means placement under the conditions of less than the atmosphere pressure,
10 preferably not more than about 100 mmHg, more preferably about 0 to 50 mmHg.

[0028]

To perform drying along with heating, depressurization or air flow may be employed, or simple heating may be employed.
15 Particularly, a method including heating under reduced pressure to simultaneously perform drying during heating, or a method including heating alone is preferable.

[0029]

The aforementioned amorphous (R)-lansoprazole can be
20 obtained by the method described in WO2004/035052 or WO2004/083200.

[0030]

Specifically, it can be produced by preserving a wet crystal of (R)-lansoprazole (preferably hydrate, more
25 preferably 0.5 hydrate or 1.5 hydrate) at or heating same to, for example, about 50°C to about 70°C.

[0031]

Examples of the solvate crystal of the aforementioned (R)-lansoprazole include hydrate crystals such as 0.5 hydrate
30 to 5.0 hydrate and the like (e.g., 0.5 hydrate, 1.0 hydrate, 1.5 hydrate, 2.0 hydrate, 2.5 hydrate, etc.); alcohol solvate crystals such as methanol solvate, ethanol solvate and the like; alcohol hydrate crystals such as methanol hydrate, ethanol hydrate, etc., and the like.

35 [0032]

31

As the solvate crystal, hydrate crystals such as 0.5 hydrate to 5.0 hydrate and the like are preferable, and 0.5 hydrate, 1.0 hydrate and 1.5 hydrate are particularly preferable.

5 [0033]

In addition, (R)-lansoprazole and hydrates thereof may be in a deuterated form.

[0034]

The crystal of solvate (e.g., hydrate) of (R)-
10 lansoprazole can be produced according to WO2004/083200 or WO01/87874.

[0035]

As methods of crystallizing a solvate, methods known *per se*, for example, crystallization from solution,
15 crystallization from vapor, and crystallization from molten form can be employed.

[0036]

Methods of the "crystallization from solution" include, for example, a concentration method, a slow cooling method, a
20 reaction method (diffusion method, electrolysis method), a hydrothermal growth method, a fusing agent method, and so forth. Solvents to be used include, for example, aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene, xylene, etc.), halogenated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform,
25 etc.), saturated hydrocarbons (e.g., hexane, heptane, cyclohexane, etc.), ethers (e.g., diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, etc.), nitriles (e.g., acetonitrile, etc.), ketones (e.g., acetone, etc.), sulfoxides (e.g., dimethylsulfoxide, etc.), acid amides (e.g., N,N-
30 dimethylformamide, etc.), esters (e.g., ethyl acetate, etc.), alcohols (e.g., methanol, ethanol, isopropyl alcohol, etc.), water, and so forth. These solvents may be used singly or in a mixture of two or more kinds at an appropriate ratio (e.g., 1:1 to 1:100).

35 [0037]

For example, when a hydrate crystal is to be obtained, water, a mixture of water and other solvent, and the like are used; when an alcohol solvate crystal is to be obtained, alcohol or a mixture of alcohol and other solvent is used; and
5 when an alcohol hydrate crystal is to be obtained, a mixture of alcohol and water or a mixture of alcohol, water and other solvent is used.

[0038]

Methods of the "crystallization from vapor" include, for
10 example, a gasification method (sealed tube method, gas stream method), a gas phase reaction method, a chemical transportation method, and so forth.

[0039]

Methods of the "crystallization from molten form" include,
15 for example, a normal freezing method (pulling-up method, temperature gradient method, Bridgman method), a zone melting method (zone leveling method, float zone method), a special growth method (VLS method, liquid phase epitaxis method), and so forth.

20 [0040]

For analyzing the crystal obtained, X-ray diffraction crystallographic analysis is commonly used. In addition, crystal orientation can also be determined by a mechanical method, an optical method (e.g., FT-Raman spectrum, solid NMR
25 spectrum), etc.

[0041]

The peak of the spectrum obtained by the above-mentioned analysis method inevitably contains a certain measurement error by its nature. A crystal with a spectrum peak within the
30 error range is also encompassed in the crystal of the present invention. For example, " ± 0.2 " in the interplanar spacing (d) of powder X-ray diffraction means that the error is tolerable.

[0042]

The crystal of the present invention produced by the
35 aforementioned method is a novel crystal showing an X-ray

powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.06 ± 0.2 , 8.70 ± 0.2 , 6.57 ± 0.2 , 5.59 ± 0.2 and 4.00 ± 0.2 Angstroms, by powder X-ray diffraction, and is preferably a crystal of ansolvate (anhydrate).

5 [0043]

The crystal of the present invention is preferably a crystal showing an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.06 ± 0.2 , 8.70 ± 0.2 , 6.57 ± 0.2 , 5.73 ± 0.2 , 5.59 ± 0.2 , 4.83 ± 0.2 , 4.38 ± 0.2 ,
10 4.00 ± 0.2 , 3.93 ± 0.2 and 3.73 ± 0.2 Angstroms.

[0044]

The crystal of the present invention is more preferably a crystal showing X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 9.95 ± 0.2 ,
15 8.65 ± 0.2 , 6.54 ± 0.2 , 5.56 ± 0.2 and 3.98 ± 0.2 Angstroms.

[0045]

The crystal of the present invention is more preferably a crystal showing an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 9.95 ± 0.2 ,
20 8.63 ± 0.2 , 6.53 ± 0.2 , 5.56 ± 0.2 and 3.90 ± 0.2 Angstroms.

[0046]

The crystal of the present invention is more preferably a crystal showing an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.04 ± 0.2 ,
25 8.72 ± 0.2 , 6.58 ± 0.2 , 5.60 ± 0.2 and 3.99 ± 0.2 Angstroms.

[0047]

The crystal of the present invention is more preferably a crystal showing an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 9.99 ± 0.2 ,
30 8.58 ± 0.2 , 6.53 ± 0.2 , 5.55 ± 0.2 and 3.98 ± 0.2 Angstroms.

[0048]

The crystal of the present invention is more preferably a crystal showing an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.11 ± 0.2 ,
35 8.77 ± 0.2 , 6.60 ± 0.2 , 5.61 ± 0.2 and 4.01 ± 0.2 Angstroms.

34

[0049]

Thus obtained crystal of the present invention is useful as a pharmaceutical since it shows an excellent antiulcer action, a gastric acid secretion-inhibiting action, a mucosa-
5 protecting action, an anti-*Helicobacter pylori* action, and the like, as well as low toxicity. Moreover, since the crystal of the present invention is superior in the stability, it can be handled easily and can be processed into a solid
pharmaceutical composition with good reproducibility. In
10 addition, when the crystal of the present invention is orally administered, the action is rapidly expressed since it is superior in the dissolution property and absorbability. Furthermore, when the crystal of the present invention is administered, it shows higher Cmax (maximum blood
15 concentration) and greater AUC (area under the concentration-time curve), and shows an extended duration of the action because it becomes likely to resist metabolism because of the increased protein binding ratio and the like. Therefore, the crystal is useful as a pharmaceutical product with a small
20 dose and a fewer side effects. Furthermore, the crystal of the present invention can be obtained by merely heating a solvate (including hydrate crystal) or an amorphous form of 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, without a crystallization process necessary
25 for the production of a known anhydrous crystal of an (R) isomer thereof. Thus, the operation is convenient and an economical production is available.

[0050]

The crystal of the present invention is useful for
30 mammals (e.g., humans, monkeys, sheep, bovines, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, etc.) for the treatment or prophylaxis of peptic ulcer (e.g., gastric ulcer, duodenal ulcer, anastomotic ulcer etc.); Zollinger-Ellison syndrome; gastritis; erosive esophagitis; reflux esophagitis such as
35 erosive reflux esophagitis and the like; symptomatic

gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD) such as non-erosive reflux disease or gastroesophageal reflux disease free of esophagitis and the like; Barrett's esophagus; functional dyspepsia; gastric cancer (including gastric cancer associated with promoted production of interleukin-1 β due to gene polymorphism of interleukin-1); stomach MALT lymphoma; ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent or hyperacidity and ulcer due to postoperative stress; gastric hyperacidity; upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent or ulcer due to postoperative stress, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress (e.g. stress caused by major surgery requiring postoperative intensive management, and cerebrovascular disorder, head trauma, multiple organ failure and extensive burn, each requiring intensive treatment) and the like; pre-anesthetic administration, eradication of *Helicobacter pylori* or eradication assistance and the like.

[0051]

As used herein, the above-mentioned reflux esophagitis and symptomatic gastroesophageal reflux disease (symptomatic GERD) are sometimes collectively referred to simply as GERD.

[0052]

The crystal of the present invention is of low toxicity and can be safely administered orally or non-orally (e.g., topical, rectal and intravenous administration, etc.), as such or in the form of pharmaceutical compositions formulated with a pharmacologically acceptable carrier, e.g., tablets (including sugar-coated tablets and film-coated tablets), powders, granules, capsules (including soft capsules), orally disintegrating tablets, orally disintegrating films, liquids, injectable preparations, suppositories, sustained-release preparations and patches, in accordance with a commonly known method.

[0053]

The content of the crystal in the pharmaceutical composition of the present invention is about 0.01 to 100% by weight relative to the entire composition. Varying depending on subject of administration, route of administration, target
5 disease etc., its dose is normally about 0.5 to 1,500 mg/day, preferably about 5 to 150 mg/day, based on the active ingredient, for example, when it is orally administered as an antiulcer agent to an adult human (60 kg). The crystal of the present invention may be administered once daily or in 2 to 3
10 divided portions per day.

[0054]

Pharmacologically acceptable carriers that may be used to produce the pharmaceutical composition of the present invention include various organic or inorganic carrier
15 substances in common use as pharmaceutical materials, including excipients, lubricants, binders, disintegrants, water-soluble polymers and basic inorganic salts for solid preparations; and solvents, solubilizing agents, suspending agents, isotonizing agents, buffers and soothing agents for
20 liquid preparations. Other ordinary pharmaceutical additives such as preservatives, antioxidants, colorants, sweetening agents, souring agents, bubbling agents and flavorings may also be used as necessary.

[0055]

25 Such "excipients" include, for example, lactose, sucrose, D-mannitol, starch, cornstarch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid and titanium oxide.

[0056]

Such "lubricants" include, for example, magnesium
30 stearate, sucrose fatty acid esters, polyethylene glycol, talc and stearic acid.

[0057]

Such "binders" include, for example, hydroxypropyl
cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, crystalline
35 cellulose, α -starch, polyvinylpyrrolidone, gum arabic powder,

37

gelatin, pullulan and low-substitutional hydroxypropyl cellulose.

[0058]

Such "disintegrants" include (1) crosspovidone, (2) what
5 is called super-disintegrants such as crosscarmellose sodium
(FMC-Asahi Chemical) and carmellose calcium (Gotoku Yakuhin),
(3) sodium carboxymethyl starch (e.g., product of Matsutani
Chemical), (4) low-substituted hydroxypropyl cellulose (e.g.,
product of Shin-Etsu Chemical), (5) cornstarch, and so forth.
10 Said "crosspovidone" may be any crosslinked polymer having the
chemical name 1-ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer, including
polyvinylpolypyrrolidone (PVPP) and 1-vinyl-2-pyrrolidinone
homopolymer, and is exemplified by Colidon CL (produced by
BASF), Polyplasdon XL (produced by ISP), Polyplasdon XL-10
15 (produced by ISP) and Polyplasdon INF-10 (produced by ISP).

[0059]

Such "water-soluble polymers" include, for example,
ethanol-soluble water-soluble polymers [e.g., cellulose
derivatives such as hydroxypropyl cellulose (hereinafter also
20 referred to as HPC), polyvinylpyrrolidone] and ethanol-
insoluble water-soluble polymers [e.g., cellulose derivatives
such as hydroxypropylmethyl cellulose (hereinafter also
referred to as HPMC), methyl cellulose and carboxymethyl
cellulose sodium, sodium polyacrylate, polyvinyl alcohol,
25 sodium alginate, guar gum].

[0060]

Such "basic inorganic salts" include, for example, basic
inorganic salts of sodium, potassium, magnesium and/or calcium.
Preferred are basic inorganic salts of magnesium and/or
30 calcium. More preferred are basic inorganic salts of magnesium.
Such basic inorganic salts of sodium include, for example,
sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, disodium
hydrogenphosphate, etc. Such basic inorganic salts of
potassium include, for example, potassium carbonate, potassium
35 hydrogen carbonate, etc. Such basic inorganic salts of

magnesium include, for example, heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium aluminometasilicate, magnesium silicate, magnesium aluminate, synthetic hydrotalcite $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$,

5 aluminum magnesium hydroxide, and so forth. Among others, preferred is heavy magnesium carbonate, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, etc. Such basic inorganic salts of calcium include, for example, precipitated calcium carbonate, calcium hydroxide, etc.

10 [0061]

Such "solvents" include, for example, water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil and olive oil.

[0062]

15 Such "solubilizing agents" include, for example, polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate and sodium citrate.

[0063]

20 Such "suspending agents" include, for example, surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, laurylaminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride and glyceryl monostearate; and hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol,

25 polyvinylpyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose.

[0064]

Such "isotonizing agents" include, for example, glucose,
30 D-sorbitol, sodium chloride, glycerol and D-mannitol.

[0065]

Such "buffers" include, for example, buffer solutions of phosphates, acetates, carbonates, citrates etc.

[0066]

35 Such "soothing agents" include, for example, benzyl

alcohol.

[0067]

Such "preservatives" include, for example, p-oxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, 5 dehydroacetic acid and sorbic acid.

[0068]

Such "antioxidants" include, for example, sulfites, ascorbic acid and α -tocopherol.

[0069]

10 Such "colorants" include, for example, food colors such as Food Color Yellow No. 5, Food Color Red No. 2 and Food Color Blue No. 2; and food lake colors and red ferric oxide.

[0070]

Such "sweetening agents" include, for example, saccharin 15 sodium, dipotassium glycyrrhetinate, aspartame, stevia and thaumatin.

[0071]

Such "souring agents" include, for example, citric acid (anhydrous citric acid), tartaric acid and malic acid.

20 [0072]

Such "bubbling agents" include, for example, sodium bicarbonate.

[0073]

Such "flavorings" may be synthetic substances or 25 naturally occurring substances, and include, for example, lemon, lime, orange, menthol and strawberry.

[0074]

The crystal of the present invention may be prepared as a preparation for oral administration in accordance with a 30 commonly known method, by, for example, compression-shaping it in the presence of an excipient, a disintegrant, a binder, a lubricant, or the like, and subsequently coating it as necessary by a commonly known method for the purpose of taste masking, enteric dissolution or sustained release. For an 35 enteric preparation, an intermediate layer may be provided by

a commonly known method between the enteric layer and the drug-containing layer for the purpose of separation of the two layers.

[0075]

5 For preparing the crystal of the present invention as an orally disintegrating tablet, available methods include, for example, a method in which a core containing crystalline cellulose and lactose is coated with the crystal of the present invention and a basic inorganic salt, and is further
10 coated with a coating layer containing a water-soluble polymer, to give a composition, which is coated with an enteric coating layer containing polyethylene glycol, further coated with an enteric coating layer containing triethyl citrate, still further coated with an enteric coating layer containing
15 polyethylene glycol, and still yet further coated with mannitol, to give fine granules, which are mixed with additives and shaped. The above-mentioned "enteric coating layer" includes, for example, aqueous enteric polymer substrates such as cellulose acetate phthalate (CAP),
20 hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid copolymers [e.g., Eudragit L30D-55 (trade name; produced by Rohm), Colicoat MAE30DP (trade name; produced by BASF), Polykid PA30 (trade name; produced by San-yo Chemical)], carboxymethylethyl
25 cellulose and shellac; sustained-release substrates such as methacrylic acid polymers [e.g., Eudragit NE30D (trade name), Eudragit RL30D (trade name), Eudragit RS30D (trade name), etc.]; water-soluble polymers; plasticizers such as triethyl citrate, polyethylene glycol, acetylated monoglycerides,
30 triacetine and castor oil; and mixtures thereof. The above-mentioned "additive" includes, for example, water-soluble sugar alcohols (e.g., sorbitol, mannitol, maltitol, reduced starch saccharides, xylitol, reduced paratinose, erythritol, etc.), crystalline cellulose [e.g., Ceolas KG 801, Avicel PH
35 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-

41

591 (crystalline cellulose carmellose sodium)], low-substituted hydroxypropyl cellulose [e.g., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical) and mixtures thereof]; binders, souring agents, bubbling agents, sweetening agents, flavorings, lubricants, colorants, stabilizers, excipients, disintegrants etc. are also used.

[0076]

The crystal of the present invention is preferably formulated into a solid dosage form such as capsule and the like according to, for example, WO2004/035020. To be specific, preferred is a capsule comprising

(i) a tablet, granule or fine granule in which the release of (R)-lansoprazole is controlled; said tablet, granule or fine granule comprises a core particle containing (R)-lansoprazole, and a pH-dependently soluble release-controlled coating-layer which comprises one kind of polymeric substance or a mixture of two or more kinds of polymeric substances having different release properties selected from the group consisting of hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, carboxymethylethyl cellulose, methyl methacrylate-methacrylic acid copolymer, methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, methacrylic acid-methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate and shellac ; said polymeric substance is soluble in the pH range of 6.0 to 7.5, and

(ii) a tablet, granule or fine granule comprising a core particle containing (R)-lansoprazole and enteric coat which is dissolved, thereby an active ingredient being released in the pH range of no less than 5.0, less than 6.0, and the like.

[0077]

The crystal of the present invention may be used in combination with 1 to 3 other active ingredients.

[0078]

42

Such "other active ingredients" include, for example, anti-*Helicobacter pylori* activity substances, imidazole compounds, bismuth salts, quinolone compounds, and so forth. Of these substances, preferred are anti-*Helicobacter pylori* action substances, imidazole compounds etc.

Such "anti-*Helicobacter pylori* action substances" include, for example, antibiotic penicillins (e.g., amoxicillin, benzylpenicillin, piperacillin, mecillinam, etc.), antibiotic cefems (e.g., cefixime, cefaclor, etc.), antibiotic macrolides (e.g., erythromycin, clarithromycin. etc.), antibiotic tetracyclines (e.g., tetracycline, minocycline, streptomycin, etc.), antibiotic aminoglycosides (e.g., gentamicin, amikacin, etc.), imipenem, and so forth. Of these substances, preferred are antibiotic penicillins, antibiotic macrolides etc. Such "imidazole compounds" include, for example, metronidazole, miconazole, etc. Such "bismuth salts" include, for example, bismuth acetate, bismuth citrate, etc. Such "quinolone compounds" include, for example, ofloxacin, ciprofloxacin, etc. [0079]

Such "other active ingredients" and the crystal of the present invention may also be used in combination as a mixture prepared as a single pharmaceutical composition [e.g., tablets, powders, granules, capsules (including soft capsules), liquids, injectable preparations, suppositories, sustained-release preparations, etc.], in accordance with a commonly known method, and may also be prepared as separate preparations and administered to the same subject simultaneously or at a time interval.

EXAMPLES

[0080]

The present invention is hereinafter described in more detail by means of, but is not limited to, the following Reference Examples, Examples and Analytical Examples.

[0081]

In the following Reference Examples, Examples and

Analytical Examples, the room temperature indicates about 15°C to 30°C.

[0082]

¹H-NMR was measured by Bruker DPX-300 (300MHz) using
5 CDCl₃ as a solvent and the chemical shift δ (ppm) from tetramethylsilane as an internal standard is shown.

IR was measured by HORIBA FT-210.

[0083]

Water content was measured by Hiranuma Sangyo Corporation
10 Aquacounter AQU-7.

[0084]

Optical purity was measured by HPLC using a chiral column
(column: Shinwa Kako ULTRON ES-Ph CD 6.0 mmφ X 150 mm,
temperature: about 25°C, mobile phase: 0.02 mol/L aqueous
15 phosphoric acid solution (pH 7.0) (*) / acetonitrile = 3/2, flow rate: 1.0 mL/min, detection wavelength: 285 nm).

(*) prepared from aqueous disodium hydrogenphosphate 12-water solution and aqueous potassium dihydrogenphosphate solution.

[0085]

20 Chemical purity was measured by HPLC (column: Shiseido CAPCELLPAK C18 SG120 5 μm 4.6 mmφ X 250 mm, temperature: about 25°C, mobile phase: water/acetonitrile/triethylamine = 50/50/1 (adjusted to pH7.0 with phosphoric acid), flow rate: 1.0 mL/min, detection wavelength: 285 nm).

25 [0086]

Residual rate was measured by HPLC (YMC-Pack AQ-302 ODS 4.6 mm i.d. X 150 mm, temperature: about 25°C, mobile phase: (A) water (B) acetonitrile:water:triethylamine = 160:40:1, gradient program, detection wavelength: 285 nm).

30 [0087]

Powder X-ray diffraction was measured by X-ray Powder Diffractometer Rigaku RINT2000 (ultima+).

[0088]

Differential scanning calorimetry (DSC) was measured
35 within the range of 27°C to 180°C at a temperature rise rate of

5°C/min and using differential scanning calorimeter (SEIKO DSC220C).

[0089]

Heating was performed in an oil bath (RIKO MH-5D) or
5 using a chamber dryer (YAMATO DP41).

[0090]

Other symbols in the present description mean the following.

s: singlet

10 d: doublet

q: quartet

m: multiplet

bs: broad singlet

J: coupling constant

15 **Reference Example 1**

[0091]

Preparation of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate

[0092]

20 Under a nitrogen atmosphere, 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]thio]benzimidazole (100 g), toluene (500 mL), water (0.23 mL) and diethyl (+)-tartrate (10.6 mL) were mixed. Under a nitrogen atmosphere, titanium (IV) isopropoxide (8.3 mL) was added to the mixture at 50°C to
25 60°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Under a nitrogen atmosphere, diisopropylethylamine (16.3 mL) was added to the obtained mixture at 0°C to 10°C, cumene hydroperoxide (156.8 mL, content 82%) was added at -10°C to 10°C, and the mixture was stirred at -10°C to 10°C for 4 hr
30 to give a reaction mixture. 25% Aqueous sodium thiosulfate solution (135 g) was added to 1/2 of the reaction mixture under a nitrogen atmosphere to decompose remaining cumene hydroperoxide. The mixture was concentrated to 230 mL, diisopropyl ether (900 mL) was added to the obtained
35 concentrate at room temperature, and the mixture was stirred

45

at the same temperature to allow crystal precipitation. The crystals were separated and washed successively with diisopropyl ether/n-heptane (1/1) (100 mL) and municipal water (100 mL X 2) (pale-yellowish white crystals, 101.6 g). The
 5 total amount of the wet crystal was dissolved in acetone (200 mL), and the mixture was stirred for 13 min. To a mixture of acetone (75 mL) and municipal water (375 mL) was added dropwise the acetone solution over 17 min, and municipal water (525 mL) was added dropwise over 15 min. After cooling to 10°C
 10 or below, the mixture was stirred for about 2 hr. The crystals were collected by filtration, washed with cooled acetone/municipal water (1/5, 100 mL), and then with municipal water (100 mL) to give pale-yellowish white crystals (103.2 g) of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-
 15 pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate.

Reference Example 2

[0093]

Preparation of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate

20 [0094]

(R)-2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (40 g) was dissolved in acetone (180 mL). Activated carbon (2.0 g) was added to the solution, and the mixture was stirred for 30 min. Activated
 25 carbon was filtered off, and the residue was washed with acetone (20 mL). The obtained mother washing solution was added dropwise to a mixture of acetone (55 mL) and purified water (270 mL) over 9 min. Then, purified water (340 mL) was added dropwise over 18 min. The obtained mixture was cooled to
 30 0°C to 10°C and stirred for about 2.5 hr. The crystals were collected by filtration and washed with acetone/purified water (1/5, 90 mL), and then with purified water (90 mL X 2) (pale greenish white crystals, 73.9 g). The total amount of the obtained crystal was dissolved in acetone (180 mL), and the
 35 activated carbon treatment similar to the above was performed

twice (2.0 g of activated carbon was used, respectively). The obtained mother washing solution was added dropwise to a mixture of acetone (55 mL) and purified water (270 mL) over 5 min, and purified water (340 mL) was added dropwise over 9 min.

5 The obtained mixture was cooled to 0°C to 10°C and stirred for about 2.5 hr. The crystals were collected by filtration and washed with acetone/purified water (1/5, 90 mL), and then with purified water (90mL X 2) to give (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5

10 hydrate crystals (pale-greenish white crystals, 76.0 g).

Reference Example 3

[0095]

Preparation of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 0.5 hydrate

15 [0096]

Under a nitrogen atmosphere, 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]thio]benzimidazole (100 g), toluene (400 mL), water (0.25 mL) and diethyl (+)-tartrate (10.6 mL) were mixed. Under a nitrogen atmosphere,

20 titanium(IV) isopropoxide (8.3 mL) was added to the mixture at 50°C to 60°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Under a nitrogen atmosphere, diisopropylethylamine (16.3 mL) was added to the obtained mixture at 0°C to 10°C, cumene hydroperoxide (156.8 mL, content

25 82%) was added at -10°C to 10°C, and the mixture was stirred at -10°C to 10°C for 3 hr to give a reaction mixture. To the reaction mixture was added 25% aqueous sodium thiosulfate solution (393 g) under a nitrogen atmosphere to decompose remaining cumene hydroperoxide. To the mixture was added

30 dibutyl ether (1.8 L) at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature to allow crystal precipitation. The mixture was cooled to -10°C to 0°C and stirred. The crystals were separated, and successively washed with dibutyl ether (200 mL) cooled to -10°C to 0°C and municipal water

35 (200mL X 2) (yellowish white crystals, 206.9 g). The wet

crystals (205.9 g) were dissolved in acetone (398 mL), and the mixture was stirred for 9 min. To a mixture of acetone (149 mL) and municipal water (746 mL) was added dropwise the acetone solution over 10 min, and municipal water (1045 mL) was added dropwise over 20 min. After stirring at room temperature, the crystals were collected by filtration and washed with acetone/municipal water (1/5, 199 mL), and then with municipal water (199 mL) to give pale-yellowish white crystals (181.4 g) of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate. The wet crystals (180.4 g) were dissolved in acetone (396 mL), and the mixture was stirred for 18 min. To a mixture of acetone (148 mL) and municipal water (742 mL) was added dropwise the acetone solution over 10 min, and municipal water (1039 mL) was added dropwise over 21 min. After stirring at room temperature, the crystals were collected by filtration and washed with acetone/municipal water (1/5, 198 mL), and then with municipal water (198mL X 2) to give pale-yellowish white crystals (144.8 g) of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate. The crystals (20 g) were dried under reduced pressure at room temperature to give pale-yellowish white crystals (14.2 g) of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 0.5 hydrate.

Reference Example 4

[0097]

Preparation of amorphous (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole [0098]

(R)-2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (26 g) was dissolved in acetone (120 mL). The obtained solution was added dropwise to a mixture of acetone (35 mL) and purified water (175 mL) over 9 min. Then, purified water (221 mL) was added dropwise over 5 min. The obtained mixture was cooled to 0°C to 10°C, and

stirred for about 1.5 hr. The crystals were collected by filtration and washed with acetone/purified water (1/5, 60 mL) cooled to 0°C to 10°C, and then with purified water (60 mL X 2) (pale-yellowish white crystals, 50.9 g). The obtained crystals
5 (23.3 g) were dried under reduced pressure at 65°C for about 9.5 hr to give amorphous (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (light-brownish white crystals, 11.5 g).

Reference Example 5

10 [0099]

Preparation of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate

[0100]

Under a nitrogen atmosphere, 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]thio]benzimidazole (43.2 g),
15 toluene (175 mL), water (72.6 mg) and (+)-diethyl tartrate (4.6 mL) were mixed. Under a nitrogen atmosphere, titanium(IV) isopropoxide (3.6 mL) was added to the mixture at 50°C to 60°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min.
20 Under a nitrogen atmosphere, diisopropylethylamine (7.0 mL) was added to the obtained mixture at 15°C to 25°C, cumene hydroperoxide (65 mL, content 82%) was added at -4°C to 10°C, and the mixture was stirred at -4°C to 10°C for about 4 hr to give a reaction mixture. To the reaction mixture was added 25%
25 aqueous sodium thiosulfate solution (170 g) under a nitrogen atmosphere to decompose remaining cumene hydroperoxide. Dibutyl ether (778 mL) was added to the mixture at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature to allow crystal precipitation. The mixture was
30 cooled to 0°C to 10°C and stirred, the crystals were separated and successively washed with dibutyl ether (86 mL) cooled to 0°C to 10°C and municipal water (86 mL X 2) (yellowish white crystals, 72 g). The wet crystals were dissolved in acetone (173 mL), and the mixture was stirred for about 30 min. To a
35 mixture of acetone (65 mL) and municipal water (324 mL) was

added dropwise the acetone solution over 10 min, and then
municipal water (454 mL) was added dropwise over 20 min. After
stirring at room temperature, the crystals were collected by
filtration and washed with acetone/municipal water (1/5, 86
5 mL), and then with municipal water (43 mL) to give pale-
yellowish white crystals (87 g) of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-
trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5
hydrate. The wet crystals were dissolved in acetone (173 mL),
and the mixture was stirred for about 30 min. To a mixture of
10 acetone (65 mL) and municipal water (324 mL) were added
dropwise the acetone solution over about 10 min and then
municipal water (454 mL) was added dropwise over about 20 min.
After stirring at room temperature, the crystals were
collected by filtration and washed with acetone/municipal
15 water (1/5, 86 mL), and then with municipal water (43 mL X 2)
to give pale-yellow white crystals (59.8 g) of (R)-2-[[[3-
methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-
pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole 1.5 hydrate.

Example 1

20 [0101]

The wet crystals (6.9 g) obtained in Reference Example 1
were dried under reduced pressure at 90°C for 1.5 hr to give
(R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-
pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (brown crystals, 2.9 g).
25 ¹H-NMR: 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 (ν_{cm⁻¹}): 3072, 2968, 1577, 1475, 1442, 1311, 1261, 1167
water content: 0.39%
30 optical purity: 99.9%ee
chemical purity: 97.9% (285 nm, HPLC area percent value)
melting point (DSC): 148.9°C

[0102]

Table 1: XRPD data

2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)	2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)
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

Example 2

[0103]

5 The wet crystals (7.0 g) obtained in Reference Example 1 were dried under reduced pressure at 100°C for about 3 hr to give (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (blackish brown crystals, 2.9 g).

10 water content: 0.33%

chemical purity: 96.1% (285 nm, HPLC area percent value)

51

[0104]

Table 2: XRPD data

2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)	2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)
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
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

Example 3

[0105]

- 5 The wet crystals (30.4 g) obtained in Reference Example 2 were dried under reduced pressure at 90°C for about 1.5 hr to give (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (brown crystals, 14.7 g). water content: 0.19%
- 10 chemical purity: 99.8% (285 nm, HPLC area percent value)

[0106]

Table 3: XRPD data

2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)	2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)
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

Example 4

[0107]

5 The wet crystals (30.4 g) obtained in Reference Example 3 were heated at an outer temperature of about 80°C for about 1.5 hr to give (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (brown crystals, 14.7 g). water content: 0.19%

10

53

[0108]

Table 4: XRPD data

2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)	2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)
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

Example 5

[0109]

5 The crystals (1.27 g) obtained in Reference Example 4 were heated at an outer temperature of about 80°C for about 2 hr (light-brown crystals, 1.24 g).

54

[0110]

Table 5: XRPD data

2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)	2-θ(°)	d-value (Å)	Relative intensity (%)
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
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

Example 6

[0111]

5 The wet crystals (25.2 g) obtained in Reference Example 5 were dried under reduced pressure at about 80°C for about 3.5 hr to give (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole (blackish brown crystals, 20.7 g).

10 Analytical Example 1: Stability test

[0112]

 The crystals obtained in Example 6 were placed in a brown glass bottle, preserved at 40°C for 2 weeks, and the residual rate of the crystal was measured after the
15 preservation(residual rate: 100.7%).

Analytical Example 2: Solubility test

[0113]

55

To the crystals (8.87 mg) obtained in Example 6 was gradually added dropwise an aqueous solution with pH 6.9. The crystals were almost dissolved at the time point when 35 mL was added (solubility: 0.25 mg/mL).

5 **Analytical Example 3: Solubility test**

[0114]

To the crystals (10.75 mg) obtained in Example 6 was gradually added dropwise an aqueous solution with pH 9.2. The crystals were almost dissolved at the time point when 13.5 mL
10 was added (solubility: 0.80 mg/mL).

INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0115]

Since the crystal of the present invention is superior in the antiulcer activity, gastric acid secretion-inhibitory
15 action, mucosa-protecting action, anti-*Helicobacter pylori* activity and the like, and has low toxicity, it is useful as a pharmaceutical product.

[0116]

This application is based on patent application No.
20 059342/2008 filed in Japan, the contents of which are hereby incorporated by reference.

56

CLAIMS

1. A crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole wherein the powder
5 X-ray diffraction analysis pattern has characteristic peaks at interplanar spacings (d) of 10.06 ± 0.2 , 8.70 ± 0.2 , 6.57 ± 0.2 , 5.59 ± 0.2 and 4.00 ± 0.2 Angstrom.
2. A pharmaceutical agent comprising the crystal of claim 1.
10
3. The pharmaceutical agent of claim 2, which is an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's
15 esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent, or hyperacidity or ulcer due to postoperative stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or
20 invasive stress.
4. A method of treating or preventing peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis, symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's
25 esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent, or hyperacidity or ulcer due to postoperative stress; or a method of inhibiting upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis
30 or invasive stress, which comprises administering an effective amount of the crystal of claim 1 to a mammal.
5. Use of the crystal of claim 1 for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of peptic ulcer,
35 Zollinger-Ellison syndrome, gastritis, erosive esophagitis,

57

symptomatic gastroesophageal reflux disease (Symptomatic GERD), Barrett's esophagus, functional dyspepsia, gastric cancer, stomach MALT lymphoma, ulcer caused by a nonsteroidal anti-inflammatory agent, or hyperacidity or ulcer due to

5 postoperative stress; or an inhibitor of upper gastrointestinal hemorrhage due to peptic ulcer, acute stress ulcer, hemorrhagic gastritis or invasive stress.

6. A production method of a crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-
10 (2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole, comprising heating amorphous (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or a solvate crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-
15 benzimidazole to not lower than about 71°C.

58

FIG. 1

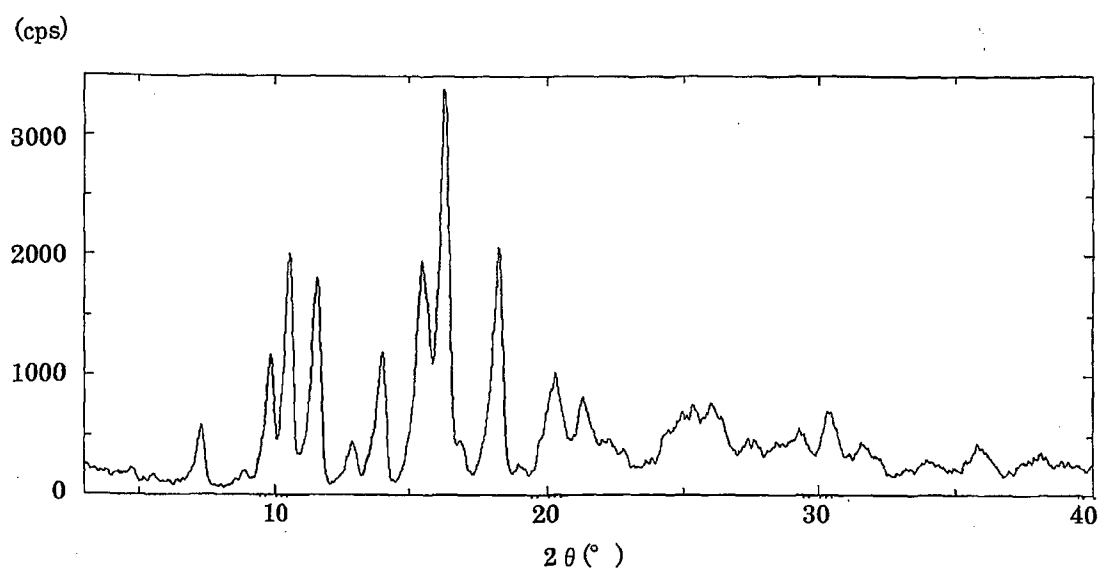
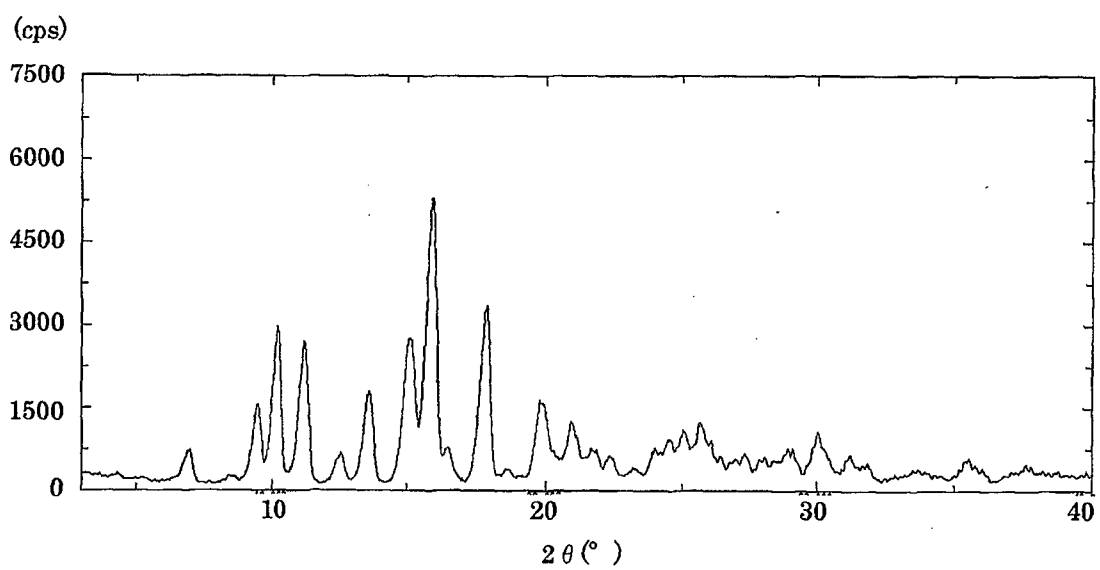


FIG. 2



59

FIG. 3

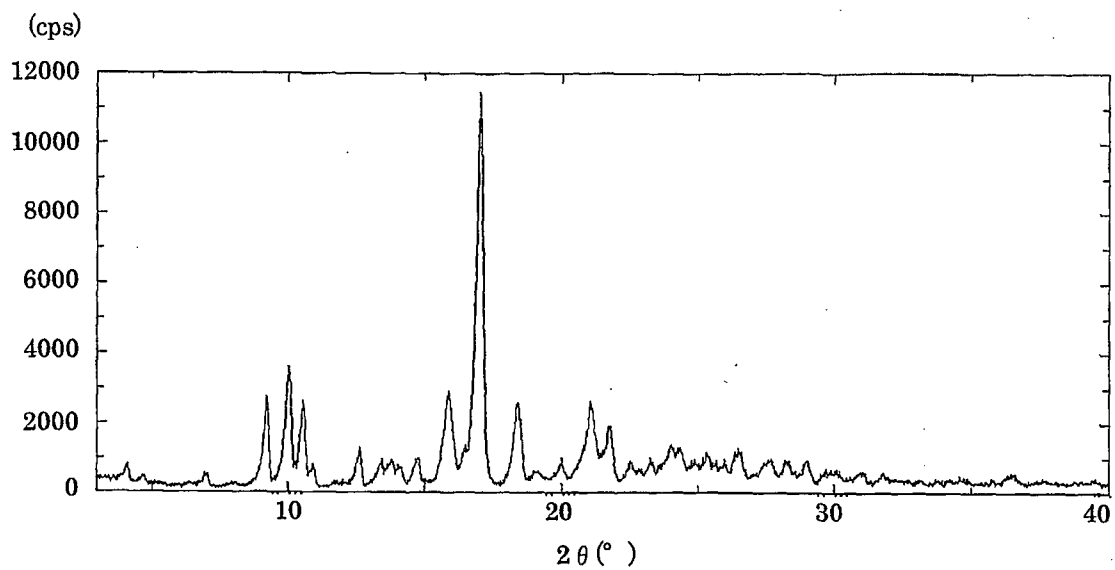
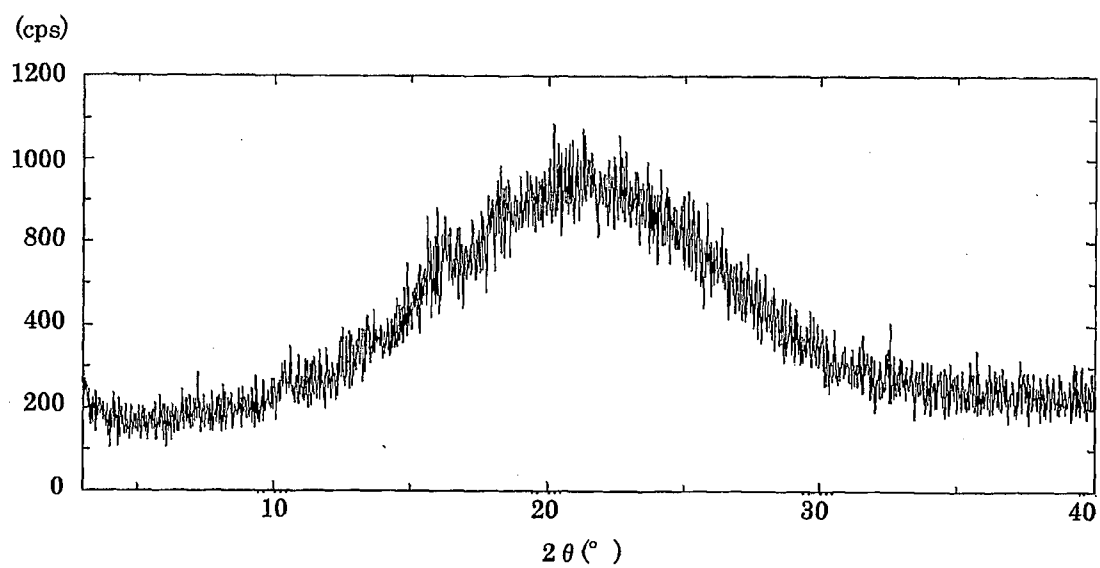


FIG. 4



60

FIG. 5

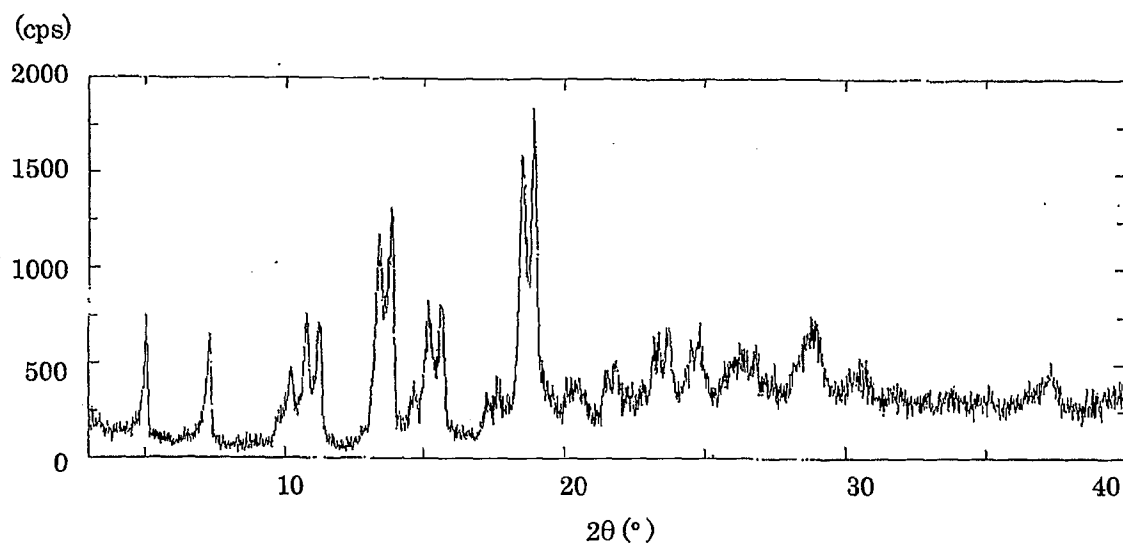
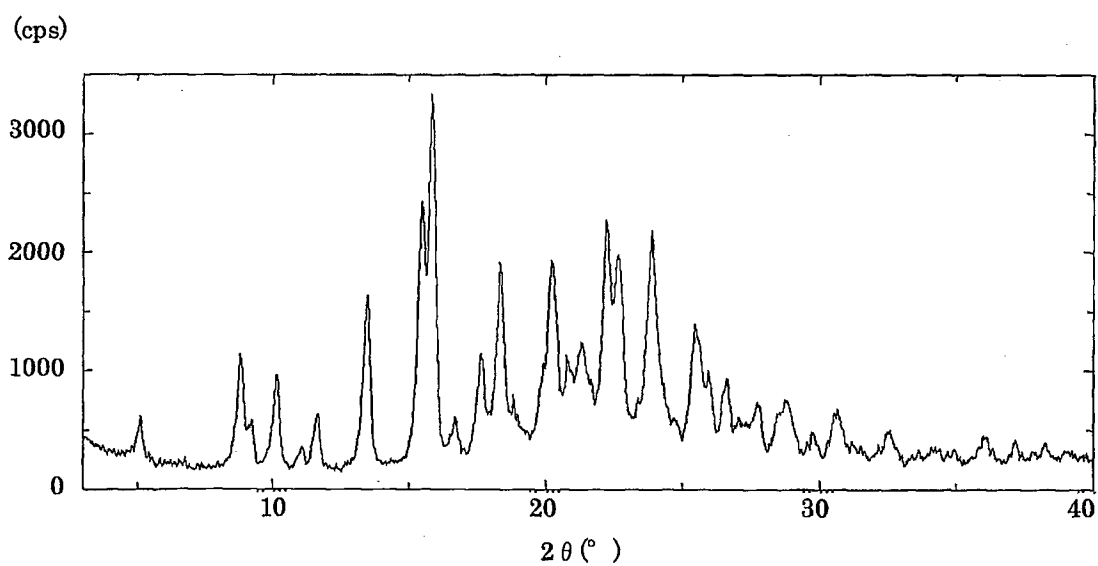


FIG. 6



61

FIG. 7

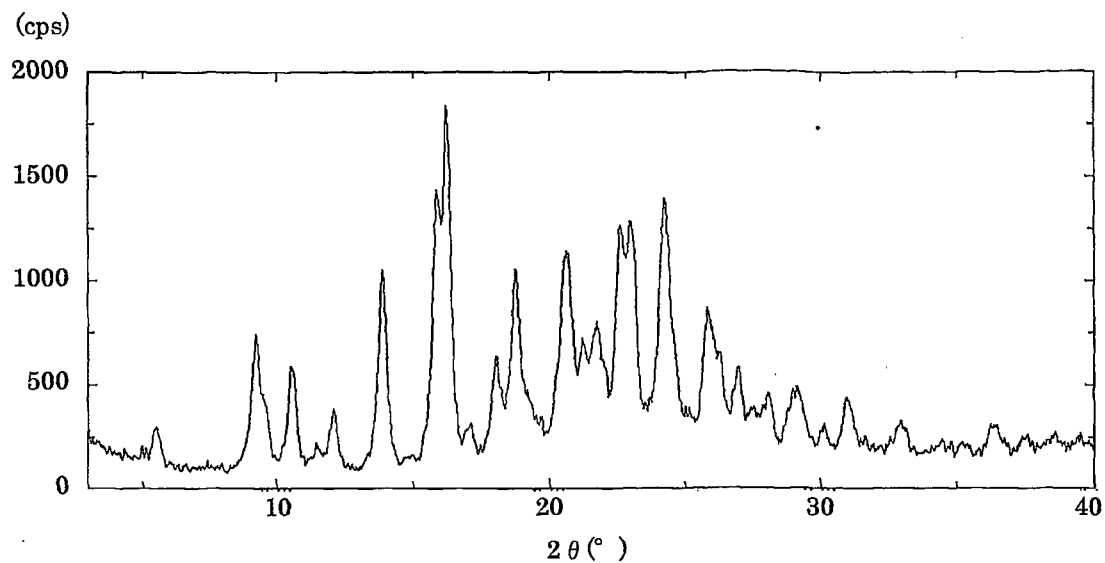


FIG. 8

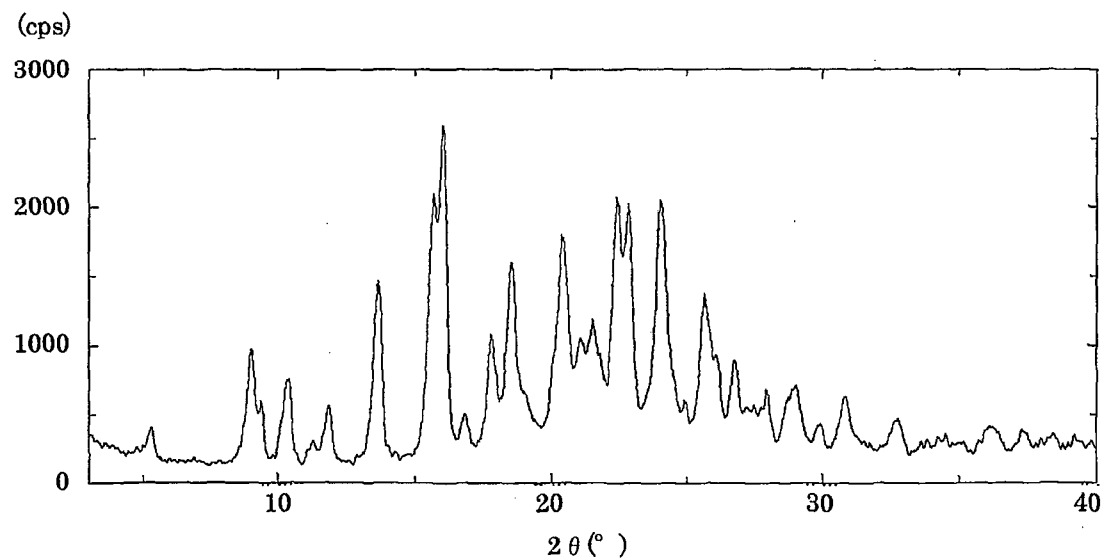


FIG. 9

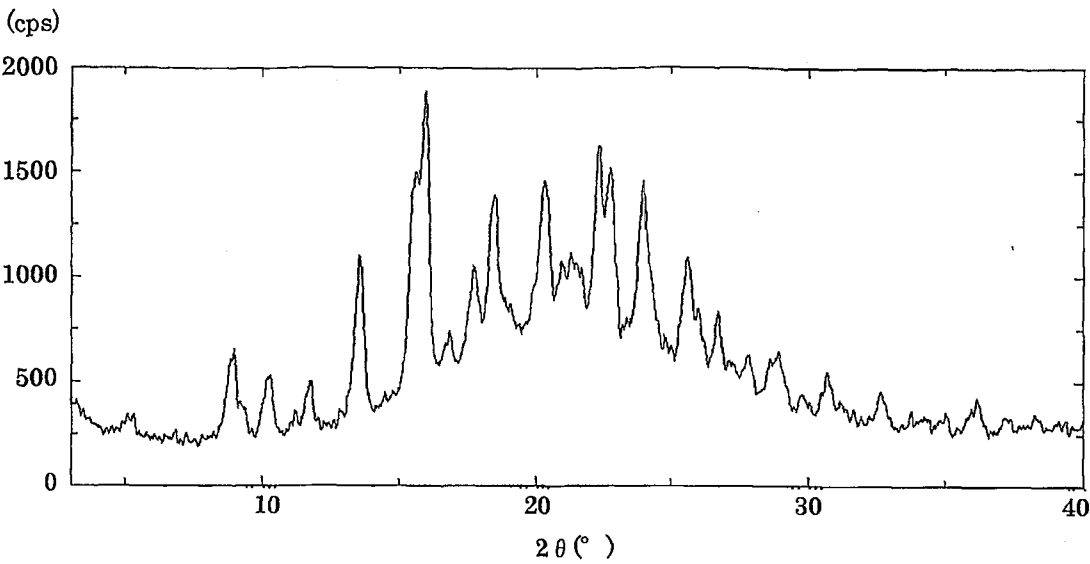
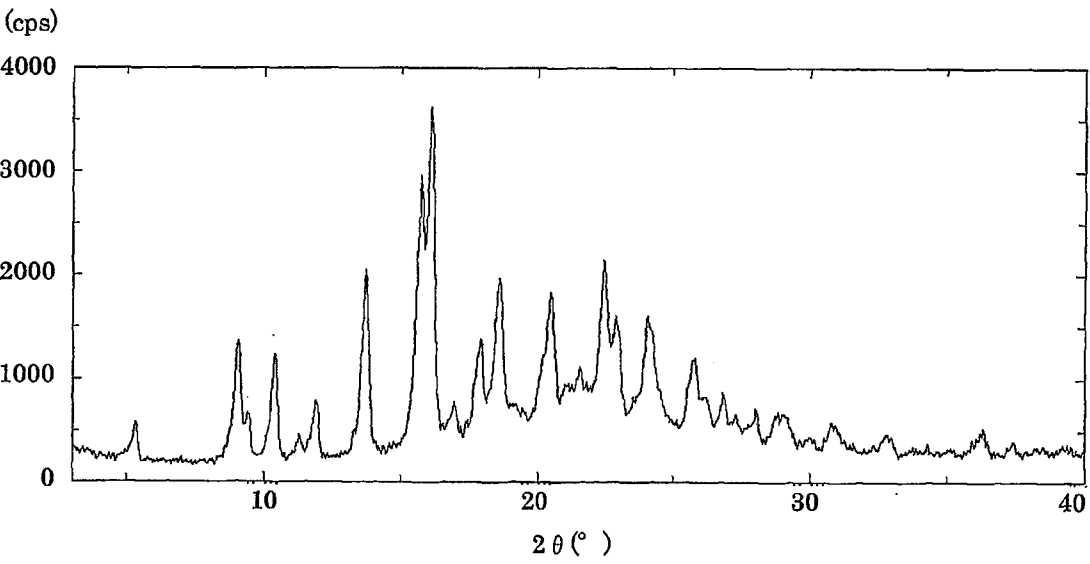
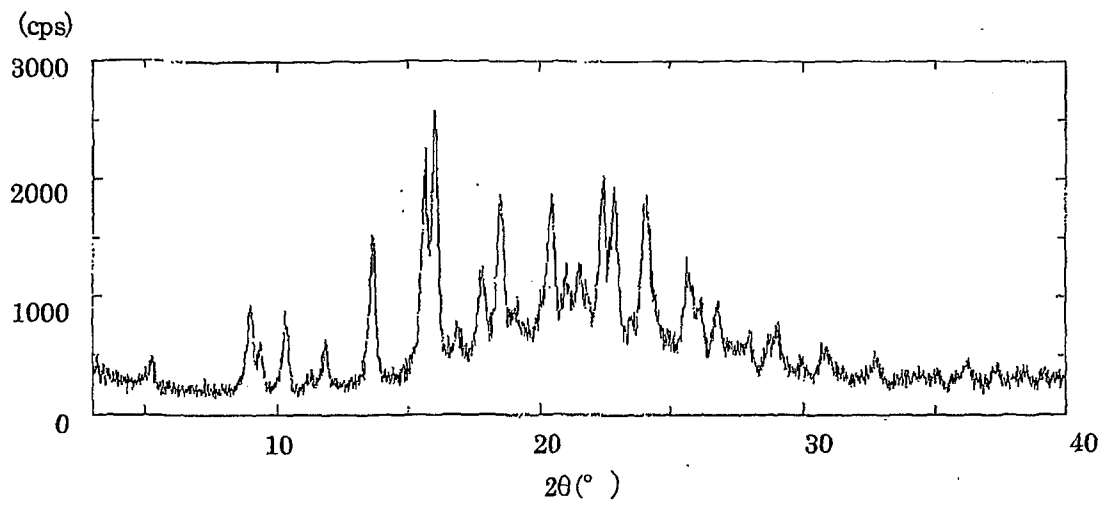


FIG. 10



63

FIG. 11



DESCRIPCION

CRISTAL DE COMPUESTOS DE BENCIMIDAZOL

Campo técnico

[0001] La presente invención hace referencia a un cristal de un compuesto de bencimidazol que muestra una acción antiúlcera.

Antecedentes del invento

[0002] 2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol o una sal del mismo con una acción antiúlcera se reporta en JP-A-61-50978, etc.

[0003] Un anhidro o cristal hidrato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol ópticamente activo se reporta en WO2004/083200, WO01/87874, WO02/44167 y similares.

[0004] Existe una demanda por un fármaco antiúlcera que sea estable y superior en la capacidad de absorción.

[0005] Descripción de la invención

Los inventores de la presente han conducido estudios intensivos y tuvieron éxito en la producción de 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 solubilidad, y descubrieron que el cristal es lo suficientemente satisfactorio como un agente farmacéutico. Además, es 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 inventores de la presente han descubierto que el cristal anhidro de la presente invención, que es un polimorfo cristalino del mismo, puede producirse mediante un método económico y conveniente que incluye calentar un cristal de solvato conocido (que incluye cristal hidrato) de un isómero (R) de 2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-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.

[0006] Por consiguiente, la presente invención hace referencia a:

(1) un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol donde el patrón de análisis de difracción de rayos X de 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,

[0007] (2) un agente farmacéutico que comprende el cristal del apartado (1) mencionado con anterioridad,

[0008] (3) el agente farmacéutico del apartado (2) mencionado con anterioridad, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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,

[0009] (4) Un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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, que comprende administrar una cantidad efectiva del cristal del apartado (1) mencionado con anterioridad a un mamífero,

[0010] (5) uso del cristal del apartado (1) mencionado

con anterioridad para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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,

[0011] (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 que aproximadamente 71°C, y similares.

[0012] Dado que el cristal de la presente invención tiene una actividad antiúlcera 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. Más aún, dado que el cristal de la presente invención tiene alta estabilidad y solubilidad, cuando se administra en forma oral, logra una capacidad de absorción 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_{max} y AUC en comparación con los racematos, y muestra una duración extendida de la acción dado que se torna 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. Más aún, el cristal de la

presente invención puede obtenerse simplemente calentando un cristal de solvato (que incluye cristal 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 conveniente y se encuentra disponible una producción económica.

[0013] Breve descripción de las figuras

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

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

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

La Fig. 4 es un ejemplo de un gráfico de difracción de rayos X de polvo que muestra el amorfo del Ejemplo de Referencia 4.

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

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

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

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

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

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

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

[0014] Descripción detallada de la invención

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

[0015] En la presente, el exceso enantiomérico del (R)-lansoprazol de la presente invención es, por ejemplo, no menor que aproximadamente 80%ee, con preferencia no menor que aproximadamente 90%ee.

[0016] 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.

[0017] El (R)-lansoprazol o un hidrato del mismo de la presente invención puede ser una forma deuterada.

[0018] Además, el cristal de (R)-lansoprazol de la presente invención puede ser un solvato que no sea hidrato.

[0019] 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 (con preferencia, cristal de solvato de alcohol C₁₋₆), cristal de hidrato de solvente orgánico a los que se agrega agua y solvente orgánico (por ej., cristales de hidrato de alcohol tal como hidrato de metanol, hidrato de etanol, etc., con preferencia cristal de hidrato de alcohol C₁₋₆) y similares.

[0020] El cristal de la presente invención puede producirse mediante transformación de cristales de (R)-lansoprazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-lansoprazol (que incluye cristal de hidrato, de aquí en adelante, lo mismo).

[0021] La transformación de cristales es un fenómeno donde una estructura de cristal cambia cuando la temperatura o presión exceden un cierto nivel.

[0022] Ejemplos del método de transformación de cristales incluyen "cristalización a partir de una solución" a mencionar a continuación, así como, por ejemplo, un método de transpiración (donde se disuelve un

cristal conocido en un solvente y, luego de la filtración, el solvente se evapora bajo condiciones atmosféricas), un método de suspensión (donde se agrega un cristal conocido a un solvente de modo que el exceso de sólido permanezca allí para dar una suspensión, la suspensión se agita a temperatura atmosférica o bajo calentamiento y el sólido se recolecta por filtración), y métodos tal como secado a presión reducida, pulverización, presurización, calentamiento y similares.

[0023] 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.

[0024] 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, con preferencia aproximadamente 71°C a aproximadamente 140°C, con más preferencia aproximadamente 75°C a aproximadamente 120°C, con preferencia particular, aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C, utilizando un aparato calentador.

[0025] Como el aparato calentador puede utilizarse, por ejemplo, un baño de agua, baño de aceite, calentador por inmersión, manto calefactor, secador de cámara, secador de filtro, secador vibrante, secador de doble cono, mezclador Nauta, secador de cilindros con agitación, secador en lecho fluidizado, secador de cinta neumática, secador infrarrojo, secador de microondas y similares.

[0026] Junto con el calentamiento, puede emplearse presurización, despresurización, presión atmosférica, flujo de aire, irradiación infrarroja, irradiación de microondas y similares.

[0027] El término "despresurización" significa colocación bajo las condiciones de una presión menor que la atmosférica, con preferencia no mayor que aproximadamente 100 mmHg, con más preferencia aproximadamente 0 a 50 mmHg.

[0028] 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 en forma simultánea un secado durante el calentamiento, o un método que incluya sólo calentamiento.

[0029] El (R)-lansoprazol amorfo mencionado con anterioridad puede obtenerse mediante el método descrito en WO2004/035052 o WO2004/083200.

[0030] Específicamente, este puede producirse preservando un cristal húmedo de (R)-lansoprazol (con preferencia hidrato, con más preferencia hidrato 0,5 o hidrato 1,5) a, o calentando el mismo a, por ejemplo, aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

[0031] Ejemplos del cristal de solvato del (R)-lansoprazol mencionado con anterioridad incluyen cristales de hidrato tal como hidrato 0,5 a hidrato 5,0 y similares (por 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 tal como hidrato de methanol, hidrato de etanol, etc., y similares.

[0032] Como el cristal de solvato, se prefieren cristales de hidrato tal como hidrato 0,5 a hidrato 5,0 y similares, y, se prefieren en particular hidrato 0,5, hidrato 1,0 e hidrato 1,5.

[0033] Además, (R)-lansoprazol e hidratos del mismo pueden estar en forma deuterada.

[0034] El cristal de solvato (por ej., hidrato) de (R)-lansoprazol puede producirse de acuerdo con WO2004/083200 or WO01/87874.

[0035] 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.

[0036] 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 electrólisis),

un método de crecimiento hidrotérmico, un método de agente de fusión, y más. Los solventes a utilizar incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ej., diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ej., hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ej., dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ej., acetonitrilo, etc.), cetonas (por ej., acetona, etc.), sulfóxidos (por ej., dimetilsulfóxido, etc.), amidas de ácidos (por ej., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ej., acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua, y más. Estos solventes pueden utilizarse solos o en una mezcla de dos o más clases en una relación apropiada (por ej., 1:1 a 1:100).

[0037] Por ejemplo, cuando va a obtenerse un cristal de hidrato, se utiliza agua, una mezcla de agua y otro solvente, y similares; cuando va a obtenerse un cristal de solvato de alcohol, se utiliza alcohol o una mezcla de alcohol y otro solvente; y cuando va a obtenerse un cristal de hidrato de alcohol, se utiliza una mezcla de alcohol y agua o una mezcla de alcohol, agua y otro solvente.

[0038] 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 química, y más.

[0039] Los métodos de la "cristalización a partir de una forma fundida" incluyen, por ejemplo, un método de congelamiento normal (método de alzado, método de gradient 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 más.

[0040] Para analizar el cristal obtenido, normalmente se utiliza un análisis cristalográfico de la difracción de rayos X. Además, la orientación del cristal también puede determinarse mediante un método mecánico, un método óptico

(por ej., espectro FT-Raman, espectro de sólidos de RMN), etc.

[0041] 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 es comprendido dentro del cristal de la presente invención. Por ejemplo, " $\pm 0,2$ " en el espaciado interplano (d) de la difracción de rayos X de polvo significa que el error es tolerable.

[0042] 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 de 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 de polvo, y, con preferencia es un cristal de ansolvato (anhidrato).

[0043] Con preferencia, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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.

[0044] Con más preferencia, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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.

[0045] Con más preferencia, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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.

[0046] Con más preferencia, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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.

[0047] Con más preferencia, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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.

[0048] Con más preferencia, el cristal de la presente invención es un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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.

[0049] El cristal así obtenido de la presente invención es útil como un farmacéutico dado que muestra una excelente acción antiúlceras, acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, acción protectora de la mucosa, acción anti-*Helicobacter pylori*, y similares, y también baja toxicidad. Más aún, 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 capacidad de absorción. Más aún, cuando se administra el cristal de la presente invención, muestra una mayor Cmax (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 torna 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. Más aún, el cristal de la presente invención puede obtenerse simplemente calentando un cristal de solvato (que incluye cristal 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 conveniente y se encuentra

disponible una producción económica.

[0050] El cristal de la presente invención es útil para uso en mamíferos (por ej., humanos, monos, ovejas, bovinos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.) para el tratamiento o profilaxis de úlcera péptica (por ej., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera anastomótica, etc.); síndrome de Zollinger-Ellison; gastritis; esofagitis erosiva; esofagitis del reflujo tal como esofagitis del reflujo erosiva y similares; enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática) tal como enfermedad del reflujo no erosiva o enfermedad del reflujo gastroesofageal libre de esofagitis y similares; esófago de Barrett; dispepsia funcional; cáncer gástrico (que incluye cáncer gástrico asociado con la producción promovida de interleuquina-1 β causada por el polimorfismo de genes de interleuquina-1); linfoma MALT del estómago; úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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 esteroide o úlcera causada por estrés postoperatorio, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo (por ej., estrés causado por una cirugía mayor que requiere cuidados postoperatorios intensivos, y trastornos cerebrovasculares, traumas de la cabeza, insuficiencia orgánica múltiple y quemaduras extensivas, donde cada una requiere tratamientos intensivos) y similares; administración pre-anestésica, erradicación de *Helicobacter pylori* o asistencia para la erradicación y similares.

[0051] Según lo utilizado en la presente, la esofagitis del reflujo y la enfermedad del reflujo gastroesofageal sintomática (GERD sintomática) mencionadas con anterioridad se denominan a menudo en conjunto simplemente como GERD.

[0052] El cristal de la presente invención es de baja toxicidad y puede administrarse en forma segura en forma oral o no oral (por ej., administración tópica, rectal e intravenosa, etc.), como tal o en la forma de composiciones

farmacéuticas formuladas con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, por ej., comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película), polvos, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), comprimidos de desintegración oral, películas de desintegración oral, líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida y parches, de acuerdo con un método comúnmente conocido.

[0053] El contenido del cristal en la composición farmacéutica de la presente invención es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, en relación con la composición entera. Este varía dependiendo del sujeto de administración, vía de administración, enfermedad blanco, etc., normalmente, su dosis es de aproximadamente 0,5 a 1500 mg/día, con preferencia de aproximadamente 5 a 150 mg/día, con base en el componente activo, por ejemplo, cuando se administra en forma oral como un agente antiúlceras a un 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.

[0054] Los vehículos aceptables para uso farmacológico que pueden utilizarse para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluyen varias sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas de uso común como materiales farmacéuticos, que incluyen excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros hidrosolubles y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas; y solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonizantes, buffers y agentes balsámicos para preparaciones líquidas. Siendo necesario, también pueden utilizarse otros aditivos farmacéuticos tal como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes acidificantes, agentes burbujeantes y saborizantes.

[0055] Tales "excipientes" incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-mannitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano y óxido

de titanio.

[0056] Tales "lubricantes" incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilen glicol, talco y ácido esteárico.

[0057] Tales "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, cristalina celulosa, α -almidón, polivinilpirrolidona, polvo de goma arábiga, gelatina, pululan e hidroxipropil celulosa poco sustituida.

[0058] Tales "desintegrantes" incluyen (1) crospovidona, (2) los denominados super-desintegrantes tal como croscarmelosa de sodio (FMC-Asahi Chemical) y carmelosa de calcio (Gotoku Yakuhin), (3) almidón carboximetil de sodio (por ej., un producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropil celulosa poco sustituida (por ej., un producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz, y más. 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).

[0059] Tales "polímeros hidrosolubles" incluyen, por ejemplo, polímeros hidrosolubles solubles en etanol [por ej., derivados de celulosa tal como hidroxipropil celulosa (de aquí en adelante también denominada HPC), polivinilpirrolidona] y polímeros hidrosolubles insolubles en etanol [por ej., derivados de celulosa tal como hidroxipropilmetil celulosa (de aquí en adelante también denominada HPMC), metil celulosa y carboximetil celulosa de sodio, poliacrilato de sodio, alcohol polivinílico, alginato de sodio, goma guar].

[0060] Tales "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. Tales sales inorgánicas básicas de sodio incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, hidrógenofosfato disódico, etc. Tales sales inorgánicas básicas de potasio incluyen, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de potasio, etc. Tales 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 $[\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\cdot\text{CO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, hidróxido de aluminio de magnesio, y más. Entre otros, se prefieren carbonato de magnesio pesado, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, etc. Tales sales inorgánicas básicas de calcio incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio precipitado, hidróxido de calcio, etc.

[0061] Tales "solventes" incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilen glicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

[0062] Tales "agentes solubilizantes" incluyen, por ejemplo, polietilen glicol, propilen glicol, D-mannitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

[0063] Tales "agentes de suspensión" incluyen, por ejemplo, tensioactivos tal como esteariltrietaanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropionico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y monoestearato de glicerilo; y polímeros hidrofílicos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa e hidroxipropil celulosa.

[0064] Tales "agentes isotonizantes" incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerol y D-mannitol.

[0065] Tales "buffers" incluyen, por ejemplo, soluciones buffer de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc.

[0066] Tales "agentes balsámicos" incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico.

[0067] Tales "conservantes" incluyen, por ejemplo, ésteres del ácido p-oxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido dehidroacético y ácido sórbico.

[0068] Tales "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico y α -tocoferol.

[0069] Tales "colorantes" incluyen, por ejemplo, colorantes alimenticios tal como Colorante Alimenticio Amarillo No. 5, Colorante Alimenticio Rojo No. 2 y Colorante Alimenticio Azul No. 2; y y colorantes alimentarios del tipo de laca y óxido férrico rojo.

[0070] Tales "agentes edulcorantes" incluyen, por ejemplo, sacarina de sodio, glicirretinato dipotásico, aspartamo, estevia y taumatina.

[0071] Tales "agentes de acidificación" incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (ácido cítrico anhidro), ácido tartárico y ácido málico.

[0072] Tales "agentes burbujeantes" incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio.

[0073] Tales "saborizantes" pueden ser sustancias sintéticas o naturales, e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol y frutilla.

[0074] 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 desintegrante, 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 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.

[0075] Para preparar el cristal de la presente

invención como un comprimido de desintegración oral, los métodos disponibles incluyen, por ejemplo, un método donde un núcleo que contiene celulosa cristalina y lactosa se recubre con el cristal de la presente invención y una sal inorgánica básica, y luego se recubre con una capa de recubrimiento que contiene un polímero hidrosoluble, para dar una composición, que se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilen glicol, que luego se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene citrato de trietilo, que luego se recubre con una capa de recubrimiento entérico que contiene polietilen glicol, y que luego se recubre con manitol, para dar gránulos finos, que se mezclan con aditivos y se moldean. La "capa de recubrimiento entérico" mencionada con anterioridad incluye, por ejemplo, sustratos poliméricos entéricos acuosos tal como ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímeros del ácido metacrílico [por 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)], carboximetiletil celulosa y laca; sustratos de liberación sostenida tal como polímeros del ácido metacrílico [por ej., Eudragit NE30D (nombre comercial), Eudragit RL30D (nombre comercial), Eudragit RS30D (nombre comercial), etc.]; polímeros hidrosolubles; plastificadores tal como citrato de trietilo, polietilen glicol, monoglicéridos acetilados, triacetina y aceite de ricino ; y mezclas de los mismos. El "aditivo" mencionado con anterioridad incluye, por ejemplo, alcoholes de azúcar hidrosolubles (por ej., sorbitol, manitol, maltitol, sacáridos con almidón reducido, xilitol, paratinosa reducida, eritritol, etc.), celulosa cristalina [por ej., Ceolas KG 801, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 301, Avicel PH 302, Avicel RC-591 (celulosa carmelosa de sodio cristalina)], hidroxipropil celulosa poco sustituida [por ej., LH-22, LH-32, LH-23, LH-33 (Shin-Etsu Chemical) y mezclas de los

misimos]; también se utilizan agentes de acidificación, agentes burbujeantes, agentes edulcorantes, saborizantes, lubricants, colorantes, estabilizadores, excipientes, desintegrantes, etc.

[0076] Con preferencia, el cristal de la presente invención se formula en una forma de dosificación sólida tal como una cápsula y similares, de acuerdo con, por ejemplo, WO2004/035020. En forma específica, se prefiere una cápsula que comprende

(i) un comprimido, gránulo o gránulo fino donde la liberación de (R)-lansoprazol está controlada; dicho comprimido, gránulo o gránulo fino comprende un núcleo de partículas que contiene (R)-lansoprazol, y una capa de cubrimiento de liberación controlada, soluble, dependiente del pH que comprende una clase de sustancia 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 hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, carboximetiletil celulosa, copolímero metil metacrilato-ácido metacrílico, copolímero ácido metacrílico-etil metacrilato, copolímero ácido metacrílico-metil metacrilato-metil metacrilato, succinato acetato de hidroxipropil celulosa, ftalato de acetato polivinílico y laca; dicha sustancia polimérica es soluble en el rango de pH de 6,0 a 7,5, y

(ii) un comprimido, gránulo o gránulo 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.

[0077] El cristal de la presente invención puede utilizarse en combinación con 1 a 3 otros componentes activos.

[0078] Tales "otros componentes activos" incluyen, por ejemplo, sustancias de actividad anti-*Helicobacter pylori*, compuestos de imidazol, sales de bismuto, compuestos de quinolona, y más. Entre estas sustancias, se prefieren sustancias de acción anti-*Helicobacter pylori*, compuestos

de imidazol, etc.

Tales "sustancias de acción anti-*Helicobacter pylori*" incluyen, por ejemplo, antibióticos de penicilina (por ej., amoxicilina, bencilpenicilina, piperacilina, mecilinam, etc.), antibióticos de cefems (por ej., cefixima, cefaclor, etc.), antibióticos macrólidos (por ej., eritromicina, claritromicina, etc.), antibióticos de tetraciclinas (por ej., tetraciclina, minociclina, estreptomina, etc.), antibióticos aminoglicósidos (por ej., gentamicina, amikacina, etc.), imipenem, y más. Entre estas sustancias, se prefieren antibióticos de penicilina, antibióticos macrólidos, etc. Tales "compuestos de imidazol" incluyen, por ejemplo, metronidazol, miconazol, etc. Tales "sales de bismuto" incluyen, por ejemplo, acetato de bismuto, citrato de bismuto, etc. Tales "compuestos de quinolona" incluyen, por ejemplo, ofloxacina, ciprofloxacina, etc.

[0079] Tales "otros componentes activos" y el cristal de la presente invención pueden también utilizarse en combinación como una mezcla preparada como una composición farmacéutica única [por ej., comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas blandas), líquidos, preparaciones inyectables, supositorios, preparaciones de liberación sostenida, etc.], de acuerdo con un método comúnmente conocido, y pueden también prepararse como preparaciones separadas y administrarse al mismo sujeto en forma simultánea o con intervalos.

[0080] Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se describe en más detalle por medio de, pero sin limitación, los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos Analíticos.

[0081] En los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos Analíticos, la temperatura ambiente indica aproximadamente 15°C a 30°C.

[0082] ^1H -RMN se midió con Bruker DPX-300 (300MHz) utilizando CDCl_3 como un solvente y se muestra el cambio químico δ (ppm) de tetrametilsilano como un estándar

interno.

IR se midió con HORIBA FT-210.

[0083] El contenido de agua se midió con el Aquacounter AQU-7 de Hiranuma Sangyo Corporation.

[0084] La pureza óptica se midió con HPLC utilizando una columna quiral (columna: Shinwa Kako ULTRON ES-Ph CD 6,0 mmφ X 150 mm, temperatura: aproximadamente 25°C, fase móvil: solución acuosa de ácido fosfórico 0,02 mol/l (pH 7,0) (*) / acetonitrilo=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 hidrógenofosfato de sodio y una solución acuosa de dihidrógenofosfato de potasio.

[0085] La pureza química se midió con HPLC (columna: Shiseido CAPCELLPAK C18 SG120 5 μm 4,6 mmφ X 250 mm, temperatura: aproximadamente 25°C, fase móvil: agua/acetonitrilo/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).

[0086] La tasa de residuos 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:trietilamina=160:40:1, programa de gradientes, longitud de onda de detección: 285 nm).

[0087] La difracción de rayos X de polvo se midió con un Difractómetro de rayos X de polvo de Rigaku RINT2000 (ultima+).

[0088] La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se midió dentro del rango de 27°C a 180°C a una tasa de aumento de temperatura de 5°C/minuto y utilizando un calorímetro diferencial de barrido (SEIKO DSC220C).

[0089] El calentamiento se llevó a cabo en un baño de aceite (RIKO MH-5D) o utilizando un secador con cámara (YAMATO DP41).

[0090] Otros símbolos en la presente descripción significan lo siguiente.

s: singulete

d: duplete

83

q: cuartete

m: multiplete

bs: singulete ancho

J: constante de acoplamiento

[0091] **Ejemplo de referencia 1**

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

[0092] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (100 g), tolueno (500 ml), agua (0,23 ml) y dietil (+)-tartrato (10,6 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 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. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó diisopropiletilamina (16,3 mL) a la mezcla obtenida de 0°C a 10°C, se agregó hidróperoxido 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 agregó una solución acuosa 25% de tiosulfato de sodio (135 g) a 1/2 de la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno para descomponer el hidróperoxido de cumeno restante. La mezcla se concentró a 230 ml, se agregó diisopropil éter (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 diisopropil éter/n-heptano (1/1) (100 ml) y agua municipal (100 ml X 2) (cristales blancos amarillentos pálidos, 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 municipal (375 mL) se agregó gota a gota la solución de acetona durante 17 minutos, y se agregó agua municipal (525 ml) gota a gota durante 15 minutos. Luego del enfriamiento a 10°C o menos, la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas. Los cristales se recolectaron por filtración, se lavaron con acetone enfriada/agua municipal

(1/5, 100 ml), y luego con agua municipal (100 ml) para dar cristales blancos amarillentos pálidos (103,2 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

[0093] **Ejemplo de referencia 2**

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

[0094] Se disolvió (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (40 g) en acetona (180 ml). Se agregó 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 agregó gota a gota a una mezcla de acetona (55 ml) y (270 ml) durante 9 minutos. Luego, se agregó 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 recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 90 ml), y luego con agua purificada (90 ml X 2) (cristales blancos verdosos pálidos, 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 utilizaron 2,0 g de carbono activado, respectivamente). La solución de lavado madre obtenida se agregó gota a gota a una mezcla de acetona (55 ml) y agua purificada (270 ml) durante 5 minutos, y se agregó 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 recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 90 ml), y luego con agua purificada (90 ml X 2) para dar cristales (cristales blancos verdosos pálidos, 76,0 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

[0095] **Ejemplo de referencia 3**

Preparación de hidrato 0,5 de (R)-2-[[[3-Metil-4-

(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-
piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

[0096] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (100 g), tolueno (400 ml), agua (0,25 ml) y dietil (+)-tartrato (10,6 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 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. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó diisopropiletilamina (16,3 ml) a la mezcla obtenida de 0°C a 10°C, se agregó hidróperoxido 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 agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa 25% de tiosulfato de sodio (393 g) bajo una atmósfera de nitrógeno para descomponer el hidróperoxido de cumeno restante. Se agregó a la mezcla dibutil éter (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 dibutil éter (200 ml) enfriado de -10°C a 0°C, y agua municipal (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 municipal (746 mL) se agregó gota a gota la solución de acetona durante 10 minutos, y se agregó agua municipal (1045 ml) gota a gota durante 20 minutos. Luego de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua municipal (1/5, 199 ml), y luego con agua municipal (199 ml) para dar cristales blancos amarillentos pálidos (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 mezcla de acetona (148 ml) y agua municipal (742 ml) se agregó gota a gota la

solución de acetona durante 10 minutos, y se agregó agua municipal (1039 ml) gota a gota durante 21 minutos. Luego de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua municipal (1/5, 198 ml), y luego con agua municipal (198 ml X 2) para dar cristales blancos amarillentos pálidos (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 temperatura ambiente para dar cristales blancos amarillentos pálidos (14,2 g) de hidrato 0,5 de (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

[0097] Ejemplo de referencia 4

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

[0098] Se disolvió (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (26 g) en acetona (120 ml). La solución obtenida se agregó gota a gota a una mezcla de acetona (35 ml) y agua purificada (175 ml) durante 9 minutos. Luego, se agregó 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 recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 60 ml) enfriada de 0°C a 10°C, y luego con agua purificada (60 ml X 2) (cristales blancos amarillentos pálidos, 50,9 g). Los cristales obtenidos (23,3 g) se secaron a presión reducida a 65°C durante aproximadamente 9,5 horas para dar (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol amorfo (cristales pálidos blancos amarronados, 11,5 g).

[0099] Ejemplo de referencia 5

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

[0100] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2-

[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]bencimidazol (43,2 g), tolueno (175 ml), agua (72,6 mg) y (+)-dietil tartrato (4,6 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 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. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó diisopropiletilamina (7,0 mL) a la mezcla obtenida de 15°C a 25°C, se agregó hidróperoxido 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 agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa 25% de tiosulfato de sodio (170 g) bajo una atmósfera de nitrógeno para descomponer el hidróperoxido de cumeno restante. Se agregó dibutil éter (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 dibutil éter (86 ml) enfriado de 0°C a 10°C y agua municipal (86 ml X 2) (cristales blancos amarillentos, 72 g). Los cristales húmedos se disolvieron en acetona (173 ml), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A una mezcla de acetona (65 mL) y agua municipal (324 mL) se agregó gota a gota la solución de acetona durante 10 minutos, y luego se agregó agua municipal (454 ml) gota a gota durante 20 minutos. Luego de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua municipal (1/5, 86 ml), y luego con agua municipal (43 ml) para dar cristales blancos amarillentos pálidos (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 durante aproximadamente 30 minutos. A una mezcla de acetona (65 mL) y agua municipal (324 ml) se agregó gota a gota la solución de acetona durante aproximadamente 10 minutos y luego se agregó agua municipal (454 ml) durante aproximadamente 20 minutos. Luego de agitación a

temperatura ambiente, los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua municipal (1/5, 86 ml), y luego con agua municipal (43 ml X 2) para dar cristales blancos amarillentos pálidos (59,8 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

[0101] **Ejemplo 1**

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

$^1\text{H-RMN}$: 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^{-1}): 3072, 2968, 1577, 1475, 1442, 1311, 1261, 1167

contenido de agua: 0,39%

pureza óptica: 99,9%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

[0102] 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).

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
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

[0103] 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

[0104] **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- θ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2- θ (°)	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

[0105] **Ejemplo 5**

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- θ (°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2- θ (°)	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
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

[0106] 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).

[0107] 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 tasa de residuos del cristal luego de la preservación (tasa de residuos: 100,7%).

[0108] Ejemplo analítico 2: Ensayo de solubilidad

A los cristales (8.87 mg) obtenidos en el Ejemplo 6 se agregó gradualmente, gota a gota, una solución acuosa con pH 6,9. Los cristales casi se disolvieron en el mismo momento en que se agregaron 35 ml (solubilidad: 0,25 mg/mk).

[0109] Ejemplo analítico 3: Ensayo de solubilidad

A los cristales (10,75 mg) obtenidos en el Ejemplo 6 se agregó gradualmente, gota a gota, una solución acuosa con pH 9,2. Los cristales casi se disolvieron en el mismo

momento en que se agregaron 13,5 ml (solubilidad: 0,80 mg/ml).

[0110] **Aplicabilidad industrial**

Dado que el cristal de la presente invención es superior en la actividad antiúlceras, 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.

[0111] Esta Solicitud se basa en la Solicitud de Patente N° 059342/2008 presentada en Japón, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia.

94

Reivindicaciones

1. Un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de rayos X de 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 caracterizado porque comprende el cristal de la reivindicación 1.

3. El agente farmacéutico de la reivindicación 2, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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. Un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del cristal de la reivindicación 1 a un mamífero.

5. Uso del cristal de la reivindicación 1 para la

95

producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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.

6. Un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, caracterizado porque 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 que aproximadamente 71°C.

Resumen

Se provee un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol que muestra un patrón de difracción de rayos X de 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. La presente invención provee un fármaco antiúlcera estable superior en la capacidad de absorción .

97

FIG. 1

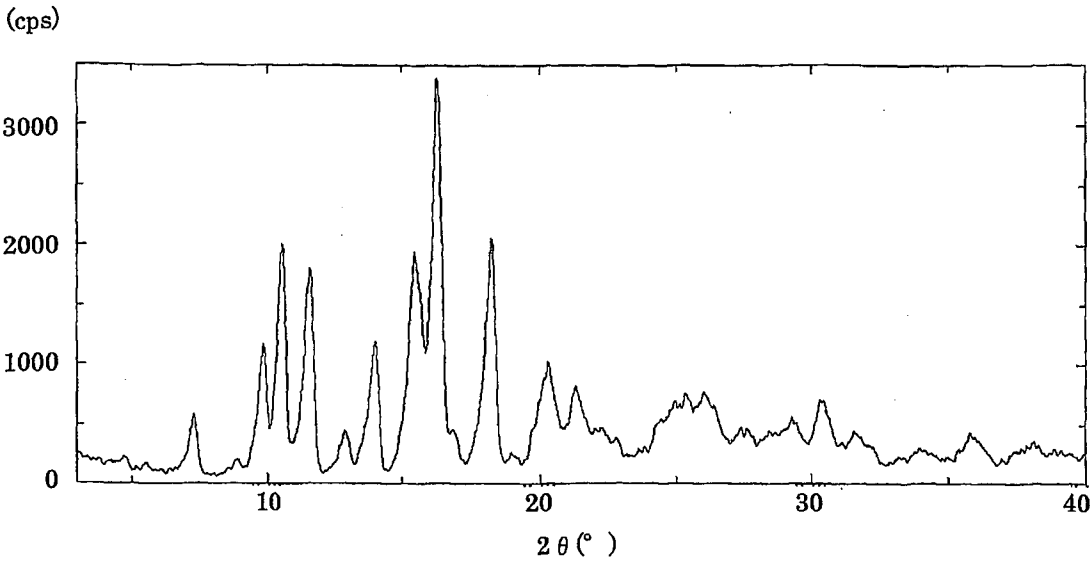
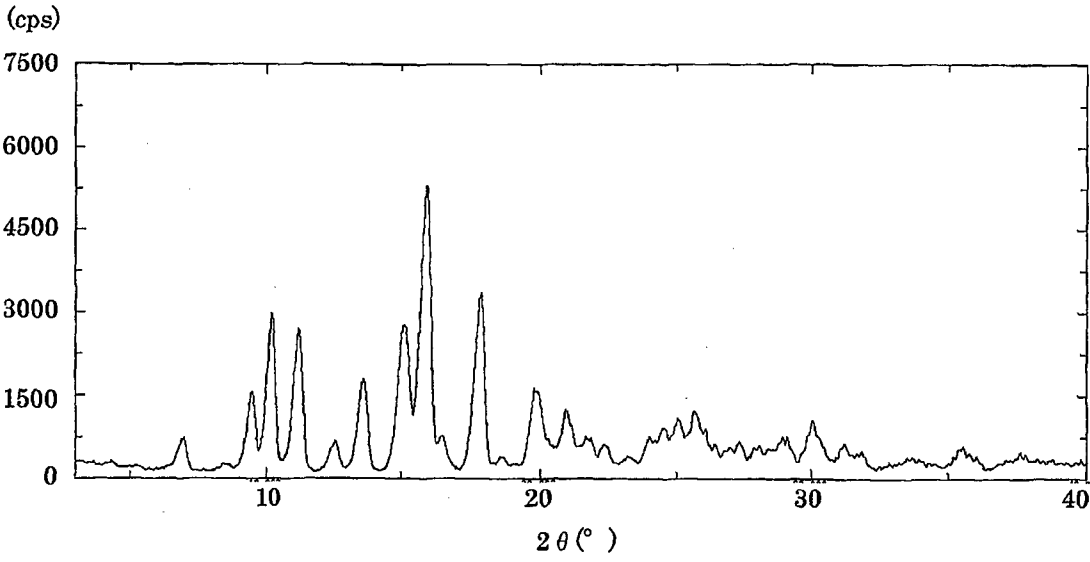


FIG. 2



98

FIG. 3

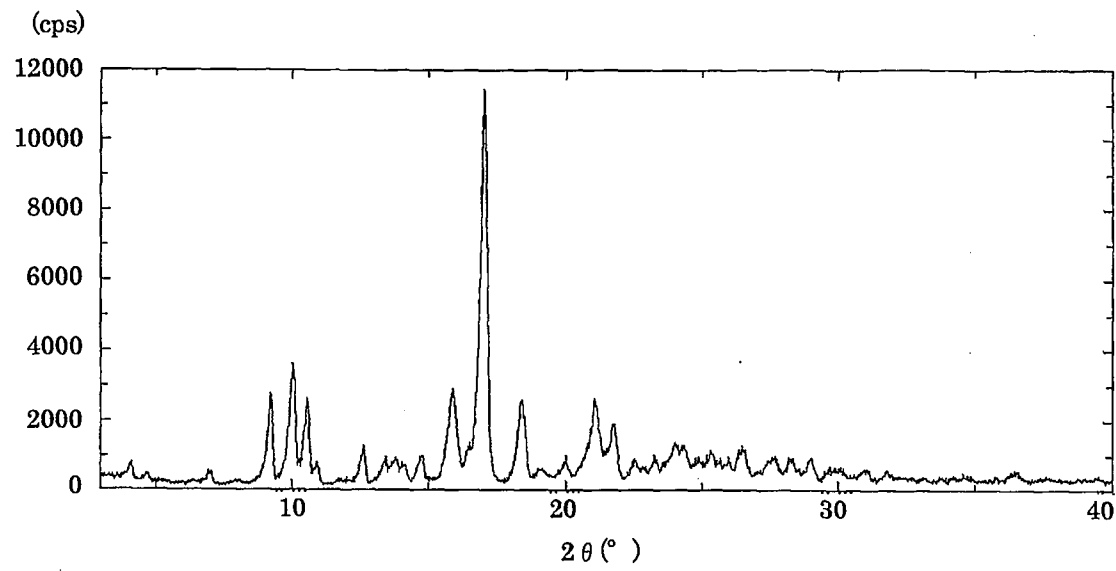
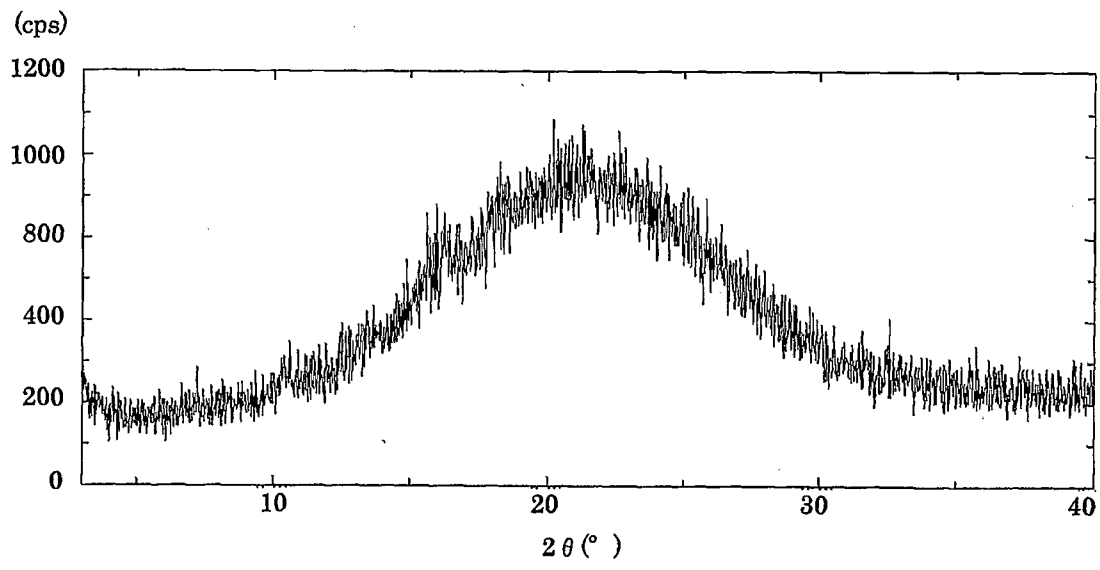


FIG. 4



99

FIG. 5

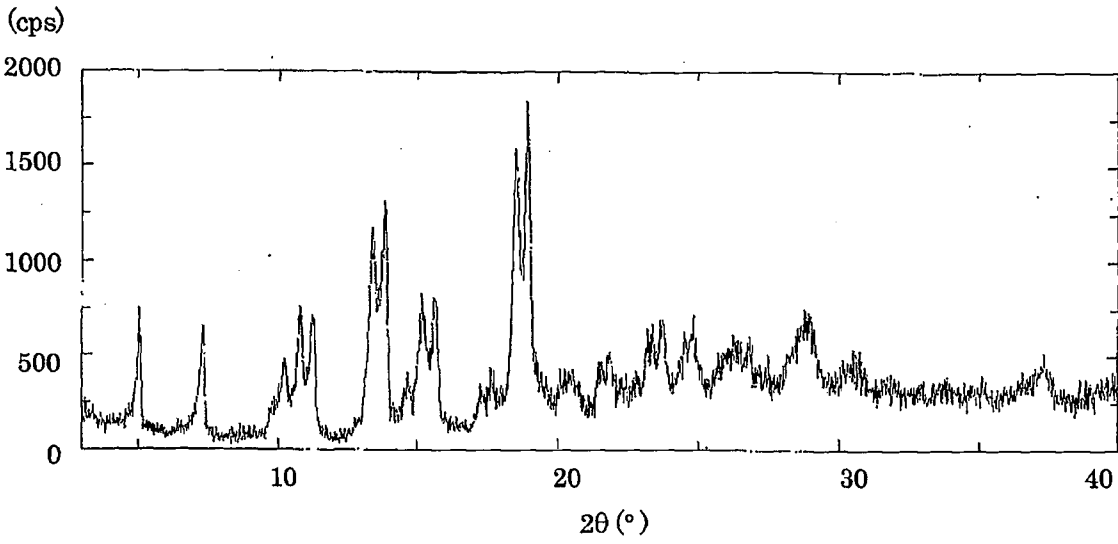


FIG. 6

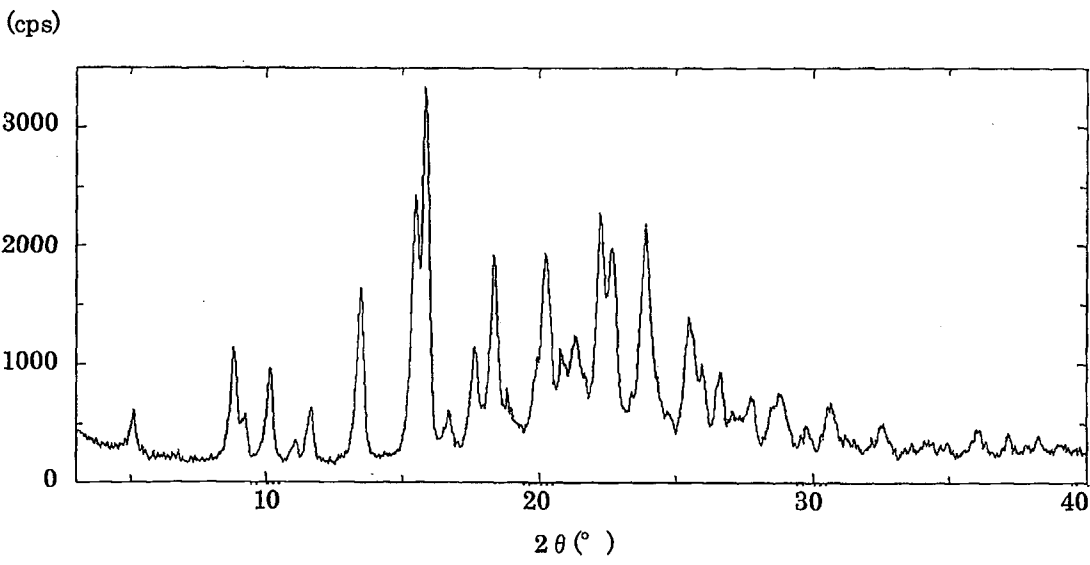


FIG. 7

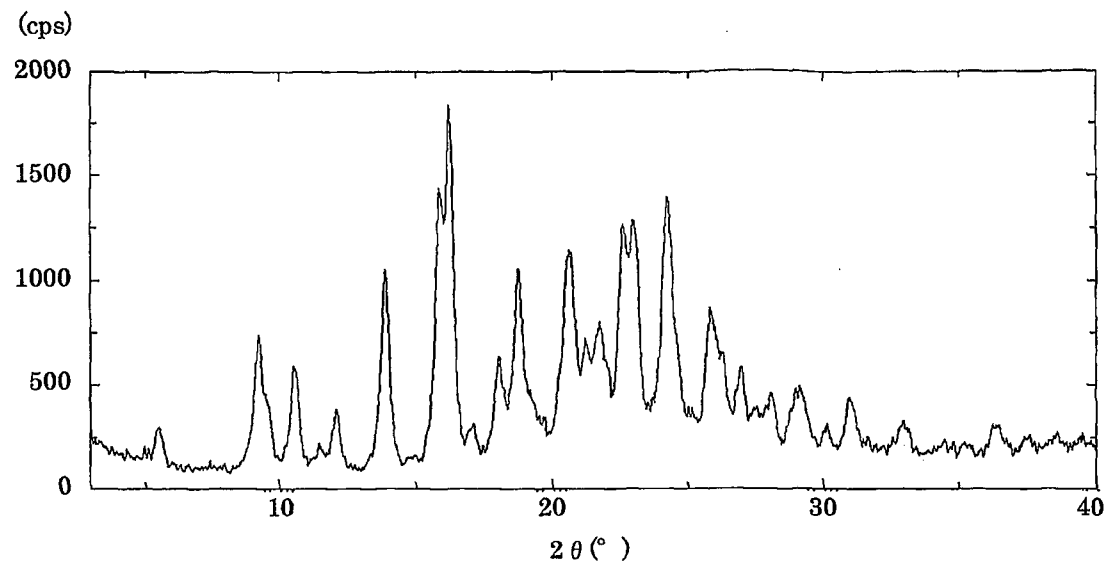


FIG. 8

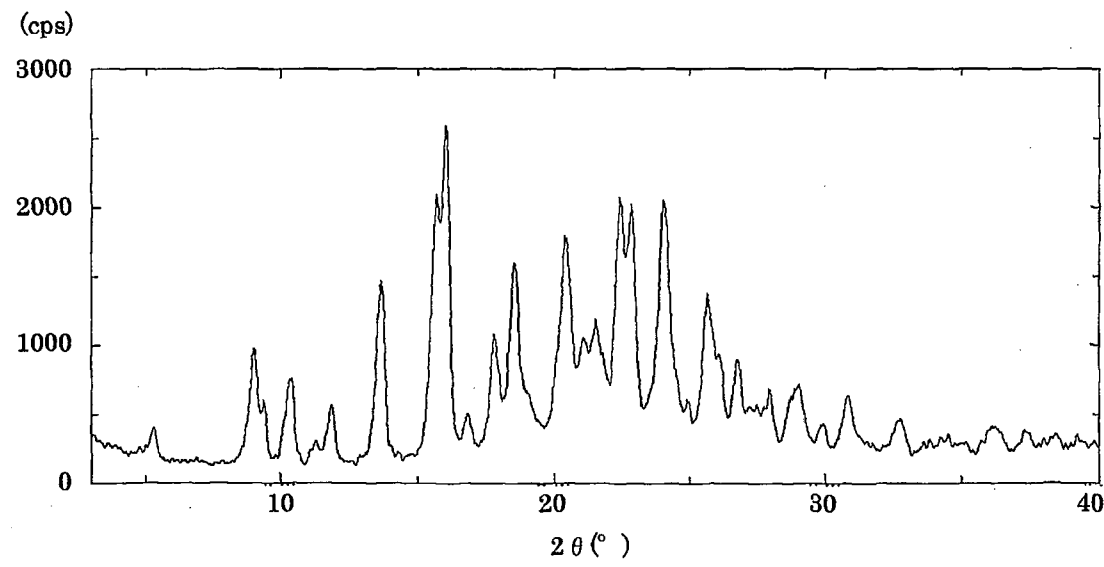


FIG. 9

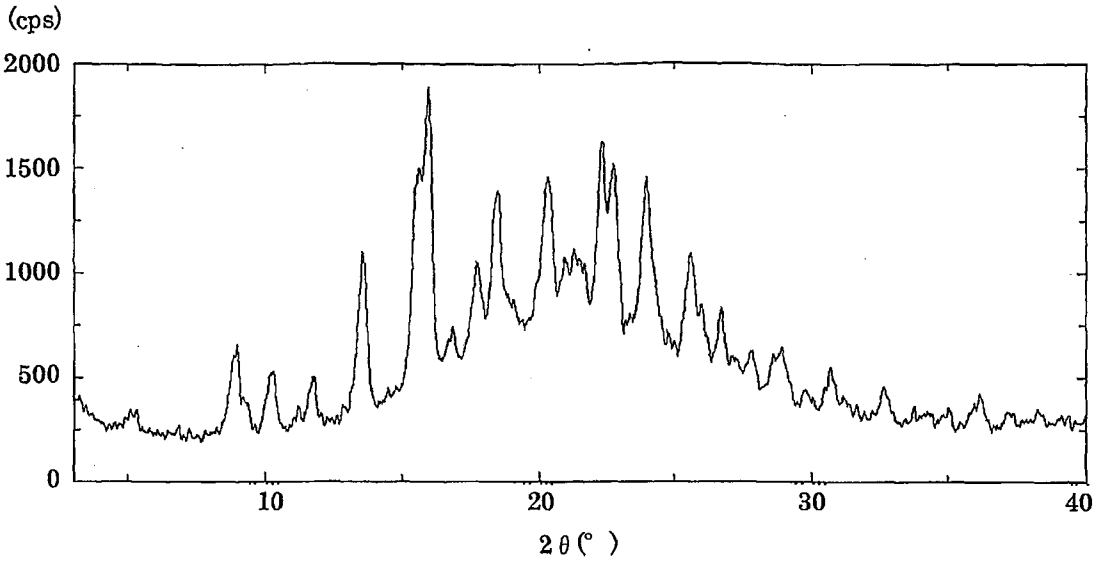


FIG. 10

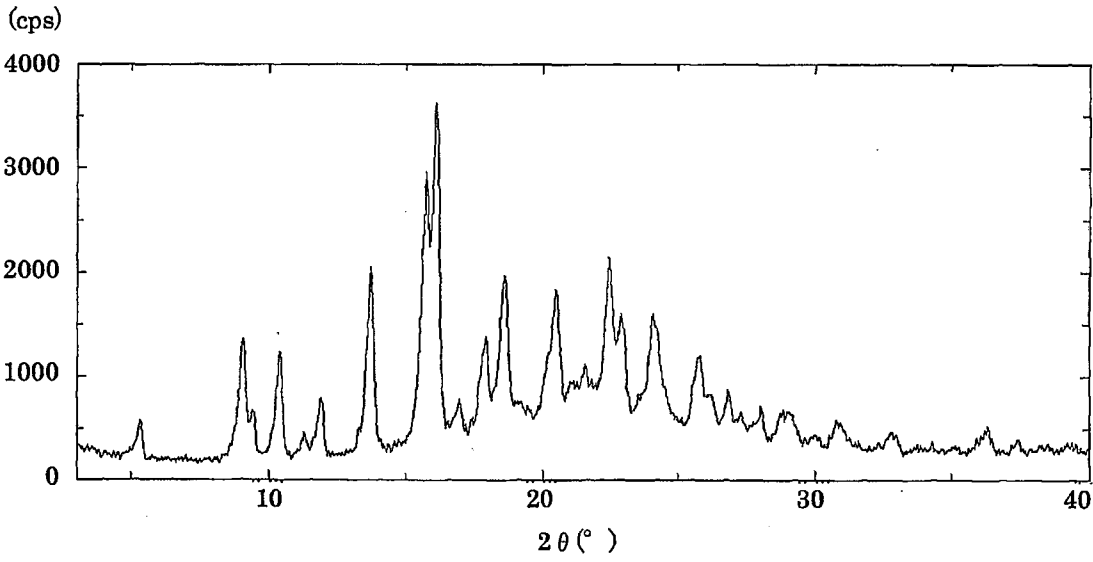
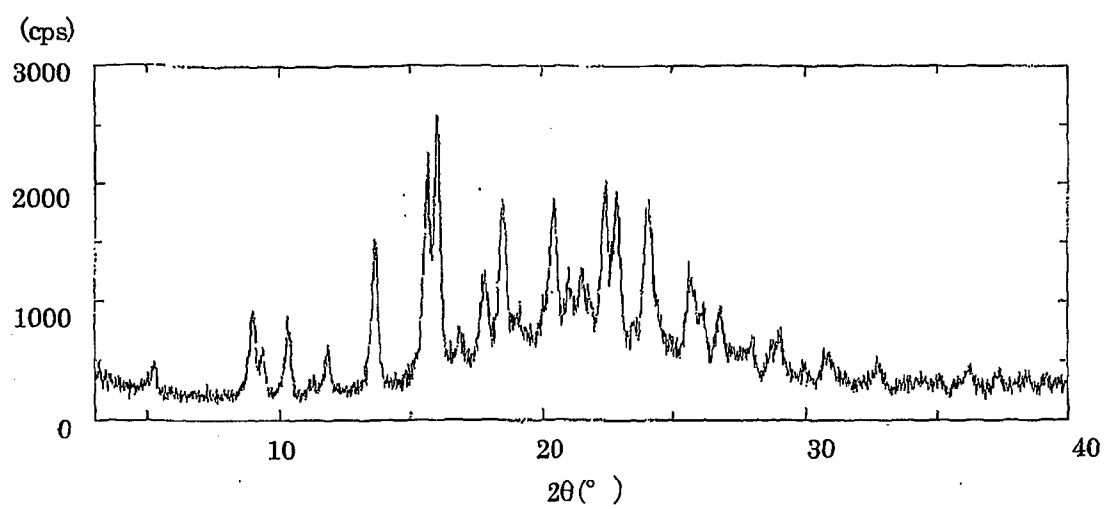


FIG. 11



103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/JP2009/054970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/4439 A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 293 507 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 19 March 2003 (2003-03-19) examples 1-3	1-6
X	WO 98/21201 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]; KATO MASAYASU [JP]; ISHIDA TORU [JP]) 22 May 1998 (1998-05-22) pages 2-5; examples 1,2	1-6
X	EP 1 552 833 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) examples 1-5	1-6
A	WO 2004/083200 A (FUJISHIMA AKIRA [JP]; AOKI ISAO [JP]; KAMIYAMA KEIJI [JP]) 30 September 2004 (2004-09-30) the whole document	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2009

Date of mailing of the international search report

18/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hacking, Michiel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2009/054970

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1293507	A	19-03-2003	AU 5673201 A	26-11-2001
			CA 2409044 A1	14-11-2002
			CN 1437592 A	20-08-2003
			CN 1803137 A	19-07-2006
			DE 60131649 T2	30-10-2008
			DK 1293507 T3	27-12-2007
			ES 2293988 T3	01-04-2008
			WO 0187874 A1	22-11-2001
			KR 20080067713 A	21-07-2008
			PT 1293507 E	16-01-2008
			US 2003153766 A1	14-08-2003
			US 2007004779 A1	04-01-2007
WO 9821201	A	22-05-1998	AT 240314 T	15-05-2003
			AU 731776 B2	05-04-2001
			AU 4965297 A	03-06-1998
			CA 2269053 A1	22-05-1998
			CN 1237167 A	01-12-1999
			CN 1616457 A	18-05-2005
			DE 69722027 D1	18-06-2003
			DE 69722027 T2	25-03-2004
			DK 944617 T3	01-09-2003
			EP 0944617 A1	29-09-1999
			ES 2199356 T3	16-02-2004
			HK 1020194 A1	05-09-2003
			ID 21547 A	24-06-1999
			IL 129724 A	19-02-2004
			KR 20000053158 A	25-08-2000
			NZ 335145 A	22-12-2000
			PT 944617 E	29-08-2003
			TR 9901055 T2	21-07-1999
			TW 385306 B	21-03-2000
			US 6002011 A	14-12-1999
			ZA 9710255 A	13-05-1999
EP 1552833	A	13-07-2005	AU 2003273000 A1	04-05-2004
			CA 2502219 A1	29-04-2004
			WO 2004035052 A1	29-04-2004
			US 2006057195 A1	16-03-2006
WO 2004083200	A	30-09-2004	AR 031069 A1	10-09-2003
			AT 391126 T	15-04-2008
			AU 778820 B2	23-12-2004
			AU 5247800 A	09-01-2001
			BR 0011674 A	19-03-2002
			CA 2375201 A1	28-12-2000
			CN 1355798 A	26-06-2002
			DE 60038481 T2	09-04-2009
			DK 1129088 T3	09-06-2008
			EP 1129088 A2	05-09-2001
			EP 1977751 A1	08-10-2008
			ES 2300265 T3	16-06-2008
			HK 1038227 A1	20-06-2008
			HU 0201659 A2	28-11-2002
			WO 0078745 A2	28-12-2000
			MX PA01012642 A	22-07-2002
			NO 20016087 A	13-12-2001
			NZ 515702 A	25-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2009/054970

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004083200 A		PL 352193 A1	11-08-2003
		PT 1129088 E	05-05-2008
		SI 1129088 T1	31-08-2008
		TW 275587 B	11-03-2007
		TW 289557 B	11-11-2007
		US 6462058 B1	08-10-2002
		ZA 200108331 A	10-10-2002

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/012	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 2008-059342	(32) Fecha 10/03/2008	(33) País JP
		(72) Inventor(es) HIDEO HASHIMOTO TADASHI URAI	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 10/10/2010		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17/09/2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 09/03/2008		N° publicación: WO 2009/113696
	No. de solicitud PCT/JP2009/054970		
(54) Título: CRISTAL DE COMPUESTOS DE BENCIMIDAZOL			

Reivindicación(es):

- Un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de rayos X de 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.
- Un agente farmacéutico caracterizado porque comprende el cristal de la reivindicación 1.
- El agente farmacéutico de la reivindicación 2, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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.
- Un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del cristal de la reivindicación 1 a un mamífero.
- Uso del cristal de la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis erosiva, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, 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.
- Un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, caracterizado porque 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 que aproximadamente 71°C.

107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,190
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124417-00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132666995	04/10/2010	49,089,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

~~0060:10975-841-047-5~~

0060-14656-841-064-2



No. 10-124417- -00000-0000

Fecha: 2010-10-07 11:39:56
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 107

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 124417
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/054970
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

14092

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

29 OCT. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11