



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0719624-5 A2



(22) Data de Depósito: 28/12/2007

(43) Data da Publicação: 31/12/2013

(RPI 2243)

(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/14

A61P 1/04

A61K 31/4439

(54) Título: FORMAS DE ESTADO SÓLIDO DO
ILAPRAZOL RACÊMICO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 31/01/2007 US 60/877,499,
29/12/2006 US 60/887,608, 29/12/2006 US 60/887,608, 31/01/2007
US 60/877,499

(73) Titular(es): IL YANG PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.

(72) Inventor(es): DAVID T JONAITIS, JIH HUA LIU, JINYU
SHEN, JOHN M BRACKETT, STEPHAN D PARENT, WEI LA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007089127 de
28/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/083333de
10/07/2008

**"FORMAS DE ESTADO SÓLIDO DO ILAPRAZOL
RACÊMICO"**

Declaração de Prioridade

Este pedido reivindica o benefício em conformidade
5 com 35 U.S.C. § 119(e) do Pedido Provisório norte-americano Nº
60/877.608, depositado em 29 de dezembro de 2006 e do Pedido
Provisório norte-americano Nº 60/887.499, depositado em 31 de
janeiro de 2007, ambos incorporados à esta por referência na
totalidade.

Campo da Invenção

Esta invenção se refere ao ilaprazol, 2[[4-
metoxi-3-metil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-5-(1H-pirrolil-
1-il) 1H-Benzimidazol, um benzimidazol substituído tendo um
átomo quiral de enxofre. Mais particularmente, a invenção se
15 refere a formas de estado sólido do ilaprazol racêmico. O
ilaprazol é um inibidor de bomba de prótons, sendo útil para o
tratamento de vários distúrbios gastrintestinais relacionados com
ácido.

Histórico da Invenção

20 Desde a introdução no final dos anos 1980, os
inibidores de bomba de prótons têm melhorado o tratamento de vários
distúrbios gastrintestinais (GI) relacionados com ácido, incluindo
a doença do refluxo esofágico (DRE), a doença da úlcera péptica,
a Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), as úlceras e a gastropatia
25 induzida por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides
(AINEs). A DRE incorpora três categorias de doenças: doença do
refluxo não erosivo (NERD), esofagite erosiva e esôfago de Barret.
A ZES é causada por um tumor secretor de gastrina do pâncreas que

estimula as células secretoras de ácido do estômago em atividade máxima. Os inibidores de bomba de prótons também têm sido usados para tratar úlceras, como as duodenais, gástricas e as gástricas/duodenais associadas aos AINES.

5 Como medicamentos antissecretores, os inibidores de bomba de prótons são atualmente a terapia recomendada de primeira linha, sendo vistos como mais efetivos que outros tratamentos. Em geral, os inibidores de bomba de prótons proporcionam melhor supressão ácida
10 gástrica com relação aos bloqueadores dos receptores H₂ de histamina. Acredita-se que o uso dos inibidores de bomba de prótons por pacientes que sofrem de distúrbios gástricos relacionados com ácidos tenham geralmente levado a um aumento na qualidade de suas vidas, na
15 produtividade e no bem-estar geral.

Os inibidores de bomba de prótons também são usados para tratar manifestações extra-esofageanas de DRE (asma, rouquidão, tosse crônica, dor torácica não-cardíaca), e com antibióticos para a erradicação da *Helicobacter pylori*. As metas
20 do tratamento da DRE são triplas: imediato e prolongado controle dos sintomas, tratamento da mucosa esofagianas danificada e a prevenção das complicações relacionadas com a DRE (incluindo formação de estenose, esôfago de Barret, e/ou adenocarcinoma). A terapia farmacológica com os inibidores de bomba de prótons forma a
25 base dos tratamentos da DRE aguda e crônica. Os inibidores de bomba de prótons proporcionam alívio efetivo de sintomas e o tratamento da esofagite, assim como a remissão sustentada de longo prazo.

Apesar de a eficácia terapêutica ser a missão primária de um agente terapêutico, a forma em estado sólido, assim como a forma salina e as propriedades exclusivas para uma forma particular de um candidato a medicamento, podem ser igualmente importantes para seu desenvolvimento. Cada forma de estado sólido (cristalina ou amorfa) de um candidato a medicamento pode ter propriedades físicas e químicas diferentes, por exemplo, quanto à solubilidade, estabilidade ou à capacidade de ser reproduzido. Essas propriedades podem impactar a forma farmacêutica final, a otimização dos processos de fabricação e absorção pelo corpo. Além disso, descobrir a forma mais adequada do desenvolvimento do medicamento pode reduzir o prazo e o custo deste desenvolvimento.

A obtenção de formas cristalinas, amorfas ou mesmo de outras formas não cristalinas substancialmente puras é extremamente útil no desenvolvimento do medicamento. Permite uma melhor caracterização das propriedades físicas e químicas do candidato a medicamento, permitindo assim a identificação da forma ou formas com a combinação desejada de efeitos terapêuticos e de facilidade comparativa de fabricação. A forma cristalina de estado sólido pode ter farmacologia mais favorável que a forma amorfa, ou pode ter o processo facilitado. Pode também possuir maior estabilidade de armazenagem.

As propriedades físicas de estado sólido de um candidato a medicamento também podem influenciar sua seleção como princípio farmacêutico ativo e a escolha da forma de sua composição farmacêutica. Por exemplo, uma dessas propriedades físicas é a fluidez do sólido, antes e depois da moagem. A fluidez afeta a facilidade com que o material é manuseado durante o

processamento para uma composição farmacêutica. Quando partículas do composto pulverizado não fluírem entre si facilmente, um especialista em formulação deverá levar em conta o fato para o desenvolvimento de uma formulação de comprimido ou cápsula, que
5 pode precisar do uso de glidantes, como o dióxido de silício coloidal, talco, amido ou do fosfato de cálcio tribásico. Outra importante propriedade de estado sólido de um composto farmacêutico é sua taxa de dissolução em fluido aquoso. A taxa de dissolução de um princípio ativo no fluido gastrointestinal de um paciente pode
10 ter consequências terapêuticas, já que tem impacto na taxa em que um princípio ativo de administração oral pode alcançar a corrente sanguínea do paciente.

Essas propriedades físicas práticas são influenciadas pelas propriedades da determinada forma de estado
15 sólido do composto, por exemplo, pela conformação e orientação das moléculas na unidade celular do composto cristalino. Uma forma cristalina tem geralmente características de comportamento térmico diferentes de uma forma amorfa não cristalina ou de outra forma polimórfica. O comportamento térmico é medido em laboratório por
20 meio de técnicas como o ponto de fusão capilar, análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria de varredura diferencial (DSC), podendo ser usadas, por exemplo, para distinguir algumas formas polimórficas de outras. Uma forma particular de estado sólido geralmente possui distintas propriedades cristalográficas e
25 espectroscópicas detectáveis por difração de raios X com técnica de pós (XRPD), cristalografia de raios X de cristal simples, NMR de estado sólido e espectrometria de infravermelho entre outras técnicas.

Sumário da Invenção

A invenção se refere a formas de estado sólido do ilaprazol racêmico, 2[[4-metoxi-3-metil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-5-(1H-pirroil-1-il) 1H-Benzimidazol. A

5 invenção também se refere a uma composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica que compreende uma forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção em uma quantidade efetiva para inibir a secreção ácida gástrica e um veículo farmacêuticamente aceitável. A
10 invenção também provê métodos de tratamento para vários distúrbios gastrintestinais (GI) relacionados com ácidos, como os mencionados acima.

Breve Descrição dos Desenhos

A Fig. 1 é uma comparação dos padrões XRPD das
15 formas cristalinas do ilaprazol racêmico.

A Fig. 2 é uma comparação dos espectros ¹³C CP/MAS NMR de estado sólido das Formas cristalinas A, B, E e F do ilaprazol racêmico.

A Fig. 3 é uma comparação dos espectros IV das
20 formas cristalinas do ilaprazol racêmico.

A Fig. 4 é uma comparação dos espectros Raman das Formas cristalinas A, B e I do ilaprazol racêmico.

A Fig. 5 é o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma A.

25 A Fig. 6 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma A.

A Fig. 7 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma A.

A Fig. 8 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma A.

A Fig. 9 é o espectro ^{13}C CP/MAS ssNMR de estado sólido do ilaprazol racêmico, Forma A.

5 A Fig. 10 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma A.

A Fig. 11 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico, Forma A.

10 A Fig. 12 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico, Forma A.

A Fig. 13 é um desenho ORTEP do ilaprazol racêmico Forma A. Os átomos são representados por elipsóides térmicos anisotrópicos com 50% de probabilidade.

15 A Fig. 14 é o diagrama empacotado do ilaprazol racêmico Forma A, visto pelo eixo cristalográfico *a*.

A Fig. 15 é o diagrama empacotado do ilaprazol racêmico Forma A visto pelo eixo cristalográfico *b*.

20 A Fig. 16 é o diagrama empacotado do ilaprazol racêmico Forma A visto pelo eixo cristalográfico *c*.

A Fig. 17 é o padrão calculado de raios X com técnica de pós do ilaprazol racêmico Forma A com base nos dados de raios X de cristal simples.

25 A Fig. 18 é uma comparação do padrão calculado XRPD do ilaprazol racêmico Forma A com relação ao XRPD experimental do ilaprazol racêmico Forma A.

A Fig. 19 é o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma F.

A Fig. 20 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma F.

A Fig. 21 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma F.

5 A Fig. 22 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma F.

A Fig. 23 é o espectro ^{13}C CP/MAS ssNMR de estado sólido do ilaprazol racêmico, Forma F.

10 A Fig. 24 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma F.

A Fig. 25 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico, Forma F.

A Fig. 26 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico, Forma F.

15 A Fig. 27 é um desenho ORTEP do ilaprazol racêmico Forma F. Os átomos são representados por elipsóides térmicos anisotrópicos com 50% de probabilidade.

A Fig. 28 é o diagrama empacotado do ilaprazol racêmico Forma F visto pelo eixo cristalográfico *a*.

20 A Fig. 29 é o diagrama empacotado do ilaprazol racêmico Forma F visto pelo eixo cristalográfico *b*.

A Fig. 30 é o diagrama empacotado do ilaprazol racêmico Forma F visto pelo eixo cristalográfico *c*.

25 Fig. 31 Comparação do empacotamento ao longo do eixo cristalográfico *b* para o ilaprazol racêmico Forma F (superior) e Forma A (inferior). As camadas são ressaltadas por flechas que mostram a disposição alternante das camadas da estrutura do cristal Forma F.

A Fig. 32 é o padrão calculado de raios X com técnica de pós do ilaprazol racêmico, Forma F.

A Fig. 33 é uma comparação do XRPD calculado do ilaprazol racêmico, Forma F (superior) com o XRPD experimental do ilaprazol racêmico, Forma F (inferior).

A Fig. 34 é o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 35 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 36 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 37 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 38 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 39 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 40 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico, Forma I.

A Fig. 41 é o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma B.

A Fig. 42 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma B.

A Fig. 43 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma B.

A Fig. 44 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma B.

A Fig. 45 é o espectro ^{13}C CP/MAS ssNMR de estado sólida do ilaprazol, Forma B.

A Fig. 46 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma B.

5 A Fig. 47 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico, Forma B.

A Fig. 48 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico, Forma B.

10 A Fig. 49 é o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma E.

A Fig. 50 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma E.

A Fig. 51 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma E.

15 A Fig. 52 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma E.

A Fig. 53 é o espectro ^{13}C CP/MAS ssNMR de estado sólida do ilaprazol racêmico, Forma E.

20 A Fig. 54 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma E.

A Fig. 55 mostra o processo de fabricação de comprimidos para a preparação de uma composição farmacêutica de liberação retardada da invenção.

25 A Fig. 56 mostra a concentração plasmática média com relação aos perfis de tempo do ilaprazol racêmico após a administração de uma dose oral única de 40 mg do ilaprazol como comprimidos de liberação retardada contendo as Formas A, B ou F.

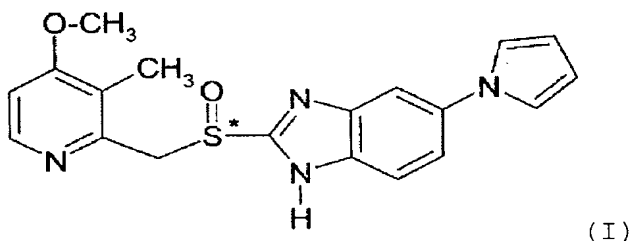
A Fig. 57 mostra os espectros ^{13}C CP/MAS ssNMR de formulações de liberação retardada contendo 40 mg do ilaprazol racêmico, Formas A, B e F.

Descrição Detalhada da Invenção

ilaprazol, 2[[4-metoxi-3-metil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-5-(1H-pirroil-1-il) 1H-Benzimidazol, é um benzimidazol substituído que atua como um inibidor de bomba de prótons. O ilaprazol inibe seletiva e irreversivelmente a secreção ácida gástrica por meio da

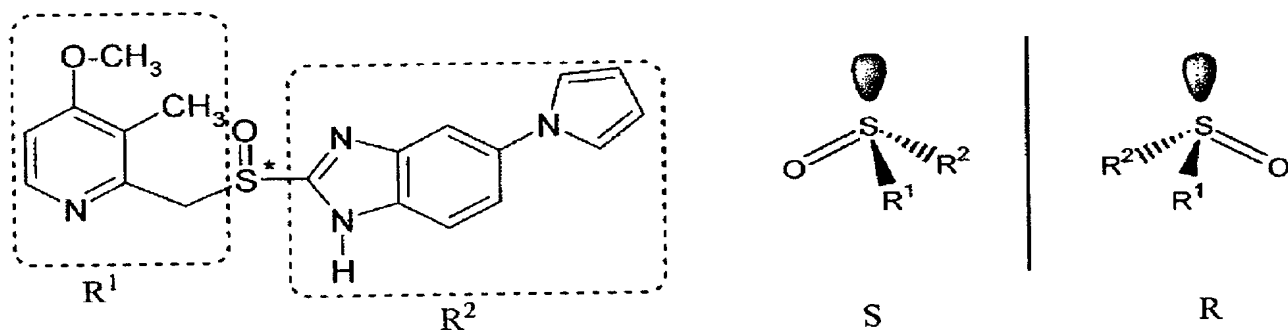
inibição do mecanismo da adenosina trifosfatase hidrogênio-potássio ($H+K+-ATPase$) (bomba de prótons). A inibição da bomba de prótons ocorre pela formação de ligações de dissulfeto covalente com cisteínas acessíveis na enzima. O ilaprazol tem duração prolongada de ação que persiste após sua eliminação do plasma. Ver, por exemplo, as patentes norte-americanas N^{os} 5.703.097 e 6.280.773, incorporadas à esta por referência.

O ilaprazol tem a fórmula empírica $C_{19}H_{18}N_4O_2S$ com peso molecular de 366,44 daltons. O ilaprazol é uma molécula quiral e tem a seguinte fórmula estrutural (I):

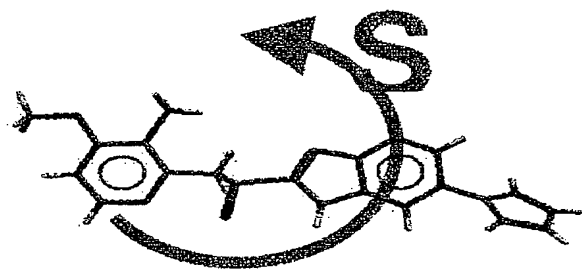


O ilaprazol, como todos os inibidores de bomba de prótons, possui a característica exclusiva de um átomo quiral de enxofre, S*. Isto pode ser mostrado como segue com o par solitário

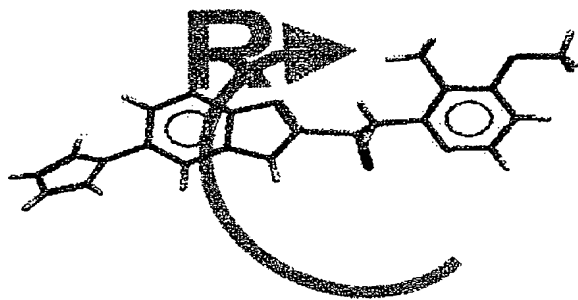
de elétrons no átomo quiral de enxofre ocupando uma posição em cada estereoisômero, como mostrado abaixo:



A confirmação absoluta do (-)-S-ilaprazol foi feita por meio da determinação da estrutura cristalina simples mostrada abaixo. Ver o Exemplo 7 do pedido copendente norte-americano Série Nº 11/966.808 de Brackett et al. denominado, "Formas de Estado Sólido do ilaprazol Enantiopura" depositado em 28 de dezembro de 2007, incorporado à esta na totalidade.



Assim, seu enantiômero complementar é (+)-R-ilaprazol, como mostrado abaixo.



As moléculas quirais são bem conhecidas pelos químicos. As moléculas quirais existem em duas formas

enantiomórficas que são imagens de espelho entre si. Da mesma maneira que as mãos esquerda e direita são imagens de espelho entre si e não podem ser superpostas uma na outra, os enantiômeros de moléculas quirais não podem ser superpostos. A única diferença nas moléculas é a disposição dos grupos ligados ao centro quiral no espaço tridimensional. As propriedades físicas dos enantiômeros são idênticas entre si, à exceção da rotação do plano da luz polarizada. É esta rotação da luz polarizada que permite ao perito determinar se o material quiral é enantiomericamente puro.

No estado sólido, os materiais enantioméricos puros (também conhecidos como materiais enantiopuros) são, por definição, compostos por um único enantiômero e podem ter propriedades muito diferentes quando comparados aos racematos. Isto é particularmente verdade sob a forma cristalina. Os racematos podem cristalizar como um conglomerado (onde os dois enantiômeros formam cristais idênticos, de imagem espelhada que são o enantiômero puro), um composto racêmico (onde os dois enantiômeros coexistem e são incorporados em locais específicos do cristal) ou uma solução sólida (onde os dois enantiômeros podem se localizar em locais randômicos dentro do cristal). O estado sólido pode se caracterizar por várias propriedades físicas, como solubilidade, ponto de fusão, difração de raios X utilizando a técnica de pó, NMR de estado sólido, Raman e espectroscopia IV.

As formas de estado sólido do ilaprazol racêmico da invenção são indicadas como Formas A, B, E, F e I. Cada forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção está descrita nos Exemplos abaixo. As Figs. 1-4 são figuras de comparação mostrando

os padrões XRPD, os espectros ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido, os espectros IV e os espectros Raman das formas cristalinas do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção. As diferentes formas cristalinas do ilaprazol racêmico podem ser identificadas ou
5 caracterizadas comparando seus respectivos espectros. Também podem ser vistas similaridades, como o pico XRPD comum em $15,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Os espectros NMR para prótons são úteis para mostrar que cada forma do ilaprazol é quimicamente a mesma que o material de partida. São apresentados outros dados para cada forma cristalina
10 que pode ser usada para identificar cada forma nos Exemplos abaixo. Cada forma ora revelada possui vantagens em relação às demais formas, por exemplo, para uma determinada formulação ou processamento ou como um intermediário.

O termo "racêmico" ou "racemato," é definido como
15 uma mistura 1:1 dos dois enantiômeros do ilaprazol, independente do estado físico. Uma mistura racêmica do ilaprazol pode ser composta por cristais individuais, que podem ser de enantiômeros puros ou proporções dos enantiômeros R e S, como 90/10, 10/90, 86/14, 14/86, 70/30, 30/70, 50/50, assim como outras proporções
20 entre essas proporções, enquanto a composição enantiomérica a granel permanecer 1:1.

As formas do ilaprazol racêmico da invenção são substancialmente puras ou substancialmente isentas de outras formas cristalinas ou do ilaprazol racêmico amorfa e outras
25 impurezas. Nesse contexto, "substancialmente pura" significa que uma determinada forma do ilaprazol racêmico compreende menos que 15% de outra forma cristalina ou amorfa. A pureza é preferivelmente menos que 10%, mais preferivelmente menos que 5%,

mais preferivelmente menos que 2%, mais preferivelmente menos que 1% e ainda mais preferivelmente menos que 0,5%. O termo "substancialmente pura " significa também que a forma do ilaprazol racêmico compreende menos que 3% de outras impurezas, 5 preferivelmente menos que 2%, mais preferivelmente menos que 1% e ainda mais preferivelmente menos que 0,5%.

O ilaprazol racêmico Forma A é a forma mais termodinamicamente estável dessas formas cristalinas. A Forma A é também a menos solúvel em soluções aquosas. Não é higroscópica. Um 10 estudo de biodisponibilidade humana das Formas A, B e F, descrito no Exemplo 9, mostrou que a Forma A é também a forma mais biodisponível em humanos. Esta é uma combinação surpreendente e inesperada de características que faz com que o ilaprazol racêmico Forma A seja a forma preferida para as formas de dosagem sólida da 15 invenção.

O ilaprazol racêmico, Forma A cristaliza com o grupo de espaço monoclinico $P2_1$, que não é centrossimétrico (isto é, não contém um centro de simetria). De forma surpreendente, 20 números desiguais de isômeros R e S podem coexistir nessa estrutura. Foram determinadas três estruturas Forma A de cristal simples. Apesar de não desejar ligar-se por teoria, acredita-se que um cristal individual de Forma A contém uma mistura aproximada de 70/30 (ou 30/70) dos isômeros R e S. A disposição dos isômeros parece desordenada e se manifesta nos dados cristalográficos como 25 duas posições atômicas para a ligação de oxigênio simples ao enxofre quiral do grupo sulfóxido. Acredita-se que cada posição de oxigênio represente um isômero, sendo parcialmente ocupada (ex., uma posição é 70% R(S) ocupada e a outra é 30% S(R) ocupada).

As estruturas foram determinadas para ambas as posições enantioméricas. Duas das estruturas previstas continham proporções enantioméricas de aproximadamente 70-30, enquanto outra tinha uma proporção de aproximadamente 28-72, sugerindo que esta proporção é a preferida nessas condições. Entretanto, o material a granel é racêmico, como demonstrado por uma rotação líquida de 0° do plano da luz polarizada, indicando que o material a granel contém aproximadamente números iguais de cristais com proporções de 70% R/30% S e 30% R/70% S.

Foi feita a análise HPLC quiral em um cristal simples da Forma A, para o qual a estrutura foi determinada. O resultado foi consistente com o enriquecimento enantiomérico de um isômero, considerando que a análise do material do ilaprazol racêmico a granel, Forma A foi consistente com uma mistura racêmica 50/50. Quando cristalizado a partir da solução racêmica em temperatura ambiente, a Forma A pode ser caracterizada como uma solução sólida em que os cristais individuais podem conter uma mistura dos isômeros R e S. Este comportamento é similar ao descrito por um conglomerado, exceto pelo que um conglomerado é composto por números iguais de cristais puro S e puro R.

Acredita-se que o ilaprazol racêmico Forma F seja uma forma de cristal cineticamente favorecido. Sob certas condições, por exemplo, de temperaturas, de composição de solventes aquosos mistos e gradientes de pH, a Forma F é mais solúvel em solventes aquosos que a Forma A. São mostrados estudos de solubilidade no Exemplo 6. Como a Forma B, a Forma F é menos biodisponível que a Forma A. Esta também pode ser usada para preparar composições farmacêuticas de atuação mais prolongada. A

Forma F tem a maior meia vida das Formas cristalinas A, B e F, que foram avaliadas no estudo de biodisponibilidade das Formas A, B e F, Exemplo 9. A Forma F é levemente higroscópica.

A Forma F cristaliza com o grupo de espaço centrossimétrico $P2_1/n$ que deve conter um centro de simetria. Cada cristal deve conter um número igual de isômeros R e S. Assim, a Forma F é um cristal racêmico. A disposição dos isômeros dentro dessa estrutura é desordenada. Existem duas posições de átomos de oxigênio para a ligação de oxigênio ao enxofre quiral do grupo sulfóxido, cada qual parcialmente ocupado em uma proporção 86/14. À primeira vista isto parece similar à estrutura de Forma A, mas a presença de um centro de simetria no grupo de espaço da estrutura da Forma F indica que é racêmica. Portanto, os cristais individuais de Forma F devem conter um número igual de ambos enantiômeros. Na estrutura desordenada da Forma F, metade dos locais cristalográficos têm uma proporção enantiomérica ou de ocupação de aproximadamente 86/14 e a outra metade tem a proporção oposta de aproximadamente 14/86. A análise HPLC quiral e ótica confirma que ambos os cristais simples da Forma F e o material a granel são racêmicos.

O ilaprazol racêmico Forma B cristaliza em forma pura a partir de solventes apróticos, como a acetona ou o acetato etil/diclorometano. Isto conduz a uma vantagem de fabricação. Por exemplo, a Forma B pode ser usada para purificar o ilaprazol. A Forma B é também uma forma cristalina estável, com boa estabilidade de longo prazo ou vida de prateleira. A Forma B é mais solúvel em solventes aquosos que a Forma A. O estudo de biodisponibilidade das Formas A, B e F,

discutidos no Exemplo 9, mostraram que a Forma B tem maior meia vida que a Forma A, que pode ser usada com vantagem para a preparação de composições farmacêuticas de mais longa duração. A Forma B não é higroscópica.

5 As Formas B, E e I são formas cristalinas racêmicas do ilaprazol, cujas estruturas cristalinas individuais não foram determinadas. Apesar de a composição enantiomérica da estrutura cristalina individual não ser conhecida, o HPLC quiral confirma que a composição a granel de cada uma dessas formas é
10 racêmica, isto é, contém uma mistura equimolar de cada enantiômero. Como mencionado acima, a difração de raios X com técnica de pós (XRPD) padroniza os espectros ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido, os espectros IV, e os espectros Raman obtidos nessas formas mostram picos característicos que identificam cada forma.
15 Como mostrado nos Exemplos, as propriedades físicas das Formas A, B, F e I, como a temperatura de início de fusão e os perfis de sorção/dessorção de umidade também diferem, dependendo da forma em particular.

Composições e Métodos Farmacêuticos

20 O ilaprazol é útil na inibição da secreção ácida gástrica, assim como para proporcionar efeitos gastrintestinais citoprotetores nos mamíferos, incluindo humanos. Em um sentido mais amplo, o ilaprazol pode ser usada na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias gastrintestinais em mamíferos, incluindo,
25 por exemplo, gastrite, úlcera gástrica e úlcera duodenal. Como mencionado acima, esses distúrbios GI incluem, por exemplo, a doença do refluxo esofágico (DRE), a doença da úlcera péptica, a Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), as úlceras e a gastropatia

induzida por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). O ilaprazol também pode ser usado para a prevenção e tratamento de outras doenças gastrintestinais, em que seja desejável o efeito anti-secretório citoprotetor e/ou gástrico, por exemplo, em pacientes com gastrinomas, em pacientes com sangramento gastrintestinal agudo superior e em pacientes com história de consumo crônico e excessivo de álcool.

Os resultados de estudos clínicos de Fase 1 realizados com ilaprazol sugerem que, nas doses estudadas, a supressão do ácido gástrico ocorre em um período de 24 horas. Nos estudos clínicos de Fase 2 realizados com ilaprazol, os resultados indicaram que o ilaprazol nas doses estudadas proporcionou alívio sintomático nos pacientes com distúrbios gástricos ácidos e promoveu rápida cura das úlceras gástricas e duodenais relacionadas com ácido.

Assim, a invenção se refere a uma composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, compreendendo uma forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção em uma quantidade efetiva para inibir a secreção ácida gástrica e um veículo farmaceuticamente aceitável. As composições farmacêuticas são comentadas abaixo.

A invenção também se refere ao tratamento de várias doenças e distúrbios inflamatórios gastrintestinais (GI) relacionados com ácido como os mencionados acima e proporcionando citoproteção gastrintestinal. A invenção provê um método para a inibição da secreção ácida gástrica pela administração a mamíferos de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção, ou uma composição farmacêutica contendo-a, em quantidade

suficiente para inibir a secreção ácida gástrica. A invenção também provê um método para proporcionar o tratamento de doenças inflamatórias gastrintestinais em mamíferos, por meio da administração a mamíferos de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção, ou de uma composição farmacêutica contendo-a, em quantidade suficiente para tratar a doença inflamatória gastrintestinal. A invenção ainda provê um método para proporcionar efeitos citoprotetores gastrintestinais em mamíferos pela administração de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção, ou de uma composição farmacêutica contendo-a, em quantidade suficiente para prover efeitos gastrintestinais citoprotetores.

A invenção se refere a composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, (também conhecido como excipiente farmaceuticamente aceitável). A composição farmacêutica também pode conter uma mistura da forma cristalina do ilaprazol racêmico. Como visto acima, as formas cristalinas do ilaprazol racêmico são úteis para o tratamento de vários distúrbios gastrintestinais (GI) relacionados com ácido. As composições farmacêuticas para o tratamento dessas doenças e distúrbios contêm uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção para inibir a secreção gástrica como indicado para o tratamento de um paciente com o distúrbio ou doença em particular.

Uma "quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico para inibir a secreção

gástrica" (mencionado aqui referente às composições farmacêuticas) se refere a uma quantidade suficiente para inibir ou reduzir a secreção gástrica e assim a tratar, isto é, reduzir os efeitos, inibir ou prevenir vários distúrbios gastrintestinais (GI) relacionados com ácido e/ou proporcionar citoproteção gastrintestinal. A quantidade real necessária para o tratamento de qualquer paciente em particular dependerá da variedade de fatores, incluindo o distúrbio sendo tratado e sua severidade; da composição farmacêutica específica empregada; da idade, do peso corporal, da saúde em geral, sexo e dieta do paciente; do modo de administração; da ocasião da administração; da via de administração; e da taxa de excreção da forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção; da duração do tratamento; de quaisquer medicamentos usados em combinação ou em coincidência com o composto específico empregado; e de outros fatores bem conhecidos na arte médica. Esses fatores são discutidos em Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173 (2001), incorporado à esta por referência.

A absorção das formas cristalinas do ilaprazol racêmico pode ser alterada dependendo do momento em que o indivíduo consome o alimento em relação ao momento em que o medicamento é administrado. A taxa de absorção também pode depender do tipo de dieta consumida, particularmente se a dieta tiver uma alta concentração de gorduras. Esses fatores, assim como outros conhecidos pelos técnicos no assunto que podem afetar a absorção dos inibidores de bomba de prótons podem, como consequência,

influenciar a eficácia das formas cristalinas do ilaprazol racêmico na inibição da secreção ácida gástrica. Foi determinado que a absorção das formas cristalinas do ilaprazol racêmico pode ser retardada e a biodisponibilidade aumentada quando administrada no estado alimentado ou aproximadamente em cinco minutos antes de uma refeição altamente gordurosa, em comparação com a administrada no estado em jejum. A administração das formas cristalinas do ilaprazol racêmico aproximadamente uma hora antes de uma refeição altamente gordurosa produz resultados similares aos observados durante a administração no estado em jejum. Essas constatações são consistentes com estudos similares realizados com outras formulações em comprimidos de inibidores de bomba de prótons.

Uma composição farmacêutica da invenção pode ser qualquer forma farmacêutica que contenha e retenha a forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção. A composição farmacêutica pode ser, por exemplo, um comprimido, uma cápsula, uma suspensão líquida, injetável, tópica ou transdérmica. Uma ampla apresentação de formulações adequadas (incluindo formulações de liberação controlada, por ex., liberação retardada, liberação sustentada/ampliada, etc.) pode ser encontrada no Pedido Publicado Norte-Americano Nº 2006/013868, incorporado à presente por referência na totalidade. Para suspensões líquidas e injetáveis, devem ser formuladas de maneira que a forma cristalina do ilaprazol racêmico esteja presente na composição formulada.

Dependendo do tipo da composição farmacêutica, o veículo farmacêuticamente aceitável pode ser escolhido entre uma combinação ou um dos veículos conhecidos na técnica. A escolha do veículo farmacêuticamente aceitável depende da forma farmacêutica

e do método desejado de administração a ser usado. Para uma composição farmacêutica da invenção, isto é, uma que tenha uma forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção, deve ser escolhido um veículo que mantenha a forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção. Em outras palavras, o veículo não deve alterar substancialmente a forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção. O veículo também não deve ser incompatível com uma forma cristalina do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção, como pela produção de qualquer efeito biológico indesejável ou então pela interação de maneira prejudicial com quaisquer dos demais componentes da composição farmacêutica.

As composições farmacêuticas da invenção são preferivelmente formuladas como formas farmacêuticas unitárias para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Uma "forma farmacêutica unitária" se refere a uma unidade fisicamente discreta de agente terapêutico adequado para o paciente a ser tratado. Entretanto, deve ser compreendido que a dosagem diária total da forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção e de suas composições farmacêuticas de acordo com a invenção será decidida pelo médico encarregado, dentro do escopo do bom julgamento médico.

Pode ser desejável administrar a dosagem em uma composição em que a forma cristalina do ilaprazol racêmico seja liberada da forma farmacêutica como uma primeira e uma segunda dose, em que cada primeira e segunda dose contenham uma quantidade suficiente da forma cristalina do ilaprazol racêmico de maneira a elevar os níveis plasmáticos até uma concentração desejada. As formulações adequadas para tanto são reveladas no Pedido PCT

Publicado Nº WO 2006/009602, ora incorporado à esta em sua totalidade.

Como a forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção é mais facilmente mantida durante sua preparação, as formas farmacêuticas sólidas são preferidas para a composição farmacêutica da invenção. São particularmente preferidas as formas farmacêuticas sólidas para administração oral, que incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nessas formas farmacêuticas sólidas, o princípio ativo é misturado a pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável inerte (também conhecido como excipiente farmacêuticamente aceitável). A forma farmacêutica sólida pode, por exemplo, incluir um ou mais veículos/excipientes farmacêuticos conhecidos na técnica, incluindo: a) aditivos ou extensores como amidos, lactose, lactose monoidratada, sacarose, glicose, manitol, citrato de sódio, fosfato dicálcico e ácido silícico; b) ligantes como, por exemplo, carboximetilcelulose, celulose microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose e acácia; c) umectantes como o glicerol; d) agentes desintegradores como o agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, amido glicolato de sódio e carbonato de sódio; e) agentes para retardamento de dissolução como parafina; f) aceleradores de absorção como os compostos de amônio quaternário; g) agentes de umidificação como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol; h) absorventes como o caulim e o gesso bentonita; i) lubrificantes como o talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, hidróxido de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, lauril sulfato de sódio; e j)

glidantes como o dióxido de silício coloidal. As formas farmacêuticas sólidas também podem compreender agentes tamponadores. Podem, opcionalmente somente conter agentes opacificadores e também podem conter uma composição para a
5 liberação do(s) princípio(s) ativo(s), ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), ora incorporado à presente em sua totalidade, revela vários veículos
10 usados para a formulação de composições farmacêuticas e técnicas conhecidas para sua preparação. As formas farmacêuticas sólidas das composições farmacêuticas da invenção também podem ser preparadas com revestimentos e proteções, como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de
15 formulação farmacêutica, incluindo formulações e revestimentos indicados para proporcionar a liberação prolongada do princípio farmacêutico ativo (API). Por exemplo, a Patente norte-americana Nº 6.605.303, ora incorporada por referência, descreve as formulações orais para liberação prolongada do inibidor de bomba
20 de prótons omeprazol. Assim, a forma farmacêutica sólida pode ser uma formulação de liberação estendida ou retardada. Uma formulação exemplar de comprimido de liberação retardada está descrita no Exemplo 8 abaixo.

Uma forma cristalina do ilaprazol racêmico da
25 invenção também pode estar sob uma forma sólida microencapsulada, com um ou mais veículos, como mencionado acima. As formas microencapsuladas de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico da invenção também podem ser usadas em cápsulas de gelatina de

preenchimento macio ou duro, com veículos como a lactose ou açúcar leitoso, assim como em glicóis de polietileno com alto peso molecular e similares.

A invenção também fornece métodos para o
5 tratamento dos distúrbios GI, como mencionado acima. As formas sólidas do ilaprazol racêmico e composições farmacêuticas que as contêm, de acordo com a invenção, são administradas usando qualquer quantidade, qualquer forma de composição farmacêutica e qualquer via de administração efetiva para o tratamento. Após a
10 formulação com o adequado veículo farmacêuticamente aceitável na dosagem desejada, como conhecido pelos técnicos no assunto, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas oralmente a pessoas e a outros animais, de forma retal, parenteral, intravenosa, intracisternalmente, intravaginal, 15 intraperitoneal, topicamente (como em pós, unguentos ou gotas), bucal, como spray oral ou nasal ou similar, dependendo do local e da severidade da condição sendo tratada. Como visto acima, ao administrar composições farmacêuticas da invenção por uma dessas vias, a composição farmacêutica contém ilaprazol racêmico em uma
20 das formas cristalinas da invenção. A administração oral usando comprimidos ou cápsulas é geralmente preferida.

Em certas configurações, as formas cristalinas do ilaprazol racêmico de acordo com a invenção podem ser administradas em níveis de dosagem de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, 25 de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, ou de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado. Será visto que dosagens menores que 0,001 mg/kg ou

maiores que 50 mg/kg (por exemplo, 50-100 mg/kg) podem ser administradas a um indivíduo. Para formulações de liberação estendida, a dosagem pode variar entre cerca de 5 mg a cerca de 80 mg, preferivelmente variando entre cerca de 10 mg a cerca de 50 mg do ilaprazol, e mais preferivelmente variando entre cerca de 20 mg a cerca de 40 mg.

Exemplos

O Exemplo 1 descreve a preparação do ilaprazol. Os Exemplos 2-4 descrevem a preparação e a caracterização de três formas cristalinas do ilaprazol do ilaprazol racêmico, Formas A, F e I. Essas formas de estado sólido foram caracterizadas por várias técnicas. Cada técnica segue descrita abaixo. O Exemplo 5 descreve os estudos de solubilidade do ilaprazol racêmico Formas A e F. Os Exemplos 6 e 7 descrevem a preparação e a caracterização de duas outras formas cristalinas do ilaprazol racêmico, Formas B e E. O Exemplo 8 descreve as formulações de comprimidos com liberação retardada contendo ilaprazol racêmico Formas A, B e F. O Exemplo 9 descreve um estudo de biodisponibilidade humana com aqueles comprimidos de liberação retardada.

Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC): Foram feitas análises em um calorímetro diferencial de varredura 2920 da TA Instruments ou Q1000. O instrumento foi calibrado usando o índio como material de referência. A amostra foi colocada em um recipiente DSC de alumínio, sendo o peso registrado com acuidade. A célula de amostra foi equilibrada a 25 °C e aquecida sob purga de nitrogênio em taxa de 10 °C/min ou de 40 °C/min, até a temperatura final de 350 °C. São identificadas taxas específicas de aquecimento e de configurações de recipientes na seção de

comentários em cima de cada termograma individual. As configurações são definidas como a seguir: NC são recipientes não frisados e HSP são hermeticamente vedados.

Sorção/Dessorção Dinâmica de Vapor (DVS): Os dados foram coletados em um sistema de balanceamento de unidade VTI SGA-100. Para as isotermas de sorção, foram usadas para análise uma faixa de sorção de 5 a 95% de umidade relativa (UR) e uma faixa de dessorção de 95 a 5% UR em incrementos de 10% UR. As amostras não foram secas antes da análise. Os critérios usados de equilíbrio para a análise foram menos que 0,0100% de alteração de peso em 5 minutos com tempo máximo de equilíbrio de 3 horas se o critério de peso não fosse alcançado. Os dados não foram corrigidos para o teor de umidade inicial das amostras.

Espectroscopia IV: Foram obtidos os espectros infravermelhos em um espectrofotômetro infravermelho de transformada de Fourier Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) equipado com uma fonte IV média/longe Ever-Glo, um divisor de feixe de brometo de potássio (KBr) de faixa estendida e um detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Foi usado um acessório (ATR) de refletância total atenuada (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech), com um cristal de germânio (Ge) para obtenção de dados. Os espectros representam 256 varreduras coadicionadas coletadas em uma resolução espectral de 4 cm⁻¹. Foi obtido um conjunto de dados de fundo com um cristal limpo de Ge. Foram obtidos os espectros Log 1/R (R = refletância) por meio de uma proporção desses dois conjuntos de dados comparados. Foi feita a calibração de comprimento de onda usando poliestireno.

Análises ¹H NMR de Estado de Solução: As amostras

foram preparadas para espectroscopia ^1H NMR em soluções de ~5-50 mg em cloreto deuterado de metileno, CD_2Cl_2 . Os espectros foram obtidos em um espectrômetro INOVA-400. Os espectros foram obtidos com os parâmetros de aquisição da Tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros de Aquisição ¹ H NMR	
Solvente:	CD ₂ Cl ₂ (referência interna a 5,32 ppm)
Temperatura:	Ambiente
Taxa de rotação [<i>Spin rate</i>]:	20 Hz
Sequência de pulsos:	s2pul
<i>Relaxation delay</i> :	5 segundos
Largura de pulso:	8,4 μsegundos, (90,0 graus).
Tempo de aquisição:	2,5 segundos
Largura espectral:	6400,0 Hz, (16,008 ppm)
Varreduras:	40
Pontos obtidos:	32.000
Processamento de dados:	
Alargamento de linhas:	0,2 Hz
Tamanho FT:	131072

Análises ¹³C CP/MAS NMR de Estado Sólido

(ssNMR): As amostras foram preparadas para espectroscopia NMR de estado sólido pelo empacotamento em rotores de zircônia tipo PENCIL de 4 mm. Os espectros foram obtidos em um espectrômetro INOVA-400 usando polarização cruzada ^1H (CPOs) e rotação do ângulo mágico (MAS). Os parâmetros específicos de aquisição estão listados na Tabela 2, com exceções listadas para os diferentes exemplos:

Tabela 2: Parâmetros de Aquisição ^{13}C ssNMR

Referência:	Glicina (referência externa a 176,5 ppm)
Temperatura:	Ambiente
Sequência de pulso:	xpolvtlrhol
Relaxation delay:	10 segundos
Largura de pulso:	2,2 μ segundos, (90,0 graus, 76,2 graus para a Forma E (Exemplo 7))
Tempo de aquisição:	0,030 segundos
Largura espectral:	44994,4 Hz, (447,517 ppm)
Varreduras:	100 para as Formas A e F (Exemplos 2 e 3); 200 com 2 varreduras falsas para a Forma B (Exemplo 6); 400 com 2 varreduras falsas para a Forma E (Exemplo 7)
Pontos adquiridos:	27000
Desacoplamento ^1H :	400 MHz
Desacoplamento	SPINAL-64
Tangente de Polarização Cruzada	RAMP-CP em C13
Tempo de Contato:	5,0 msegundos
Taxa de giro:	12000 Hz
Processamento de dados:	
Predição linear para trás:	3 pontos
Ampliação de linha:	10,0 Hz
Tamanho FT:	3278

Análise Termogravimétrica (TG): Foram feitas análises em um analisador termogravimétrico da TA Instruments 2950. Os padrões de calibração foram níquel e AlumelTM. Cada amostra foi colocada em um recipiente de alumínio para amostras e inserida em um forno TG. As amostras foram iniciadas diretamente a partir do ambiente e então aquecidas em um fluxo de nitrogênio com

uma taxa de aquecimento de 10°C/min, até a temperatura final de 350°C.

Espectroscopia Raman: Foram obtidos os espectros da Transformada de Fourier-Raman em um espectrômetro FT-Raman 960 (Theo Nicolet). Este espectrômetro usa um comprimento de onda de excitação de 1064 nm. Foi usada aproximadamente 0,5 W de potência laser Nd:YVO4 para irradiar a amostra. Os espectros Raman foram medidos com um detector de arseneto de gálio índio (InGaAs). As amostras foram preparadas para análise, colocando a amostra em um capilar. Foi coletado um total de 256 varreduras de amostras entre 3600 - 100 cm⁻¹ em uma resolução espectral de 4 cm⁻¹, usando a apodização Happ-Genzel. Foi feita a calibração do comprimento de onda usando enxofre e ciclohexano.

Difração de raios X utilizando a técnica de pós (XRPD): Foram obtidos os padrões XRPD usando os dois difratômetros comentados abaixo.

Difratômetro Shimadzu XRD-6000: Foram feitas análises em um difratômetro Shimadzu XRD-6000 de raios X com técnica de pós usando radiação Cu K α . O instrumento é equipado com um tubo longo de raios X com foco fino. A voltagem e a amperagem do tubo foram fixadas em 40 kV e 40 mA, respectivamente. Os "divergence" e "scattering slits" foram fixados em 1° e o "receiving slit" foi fixado em 0,15 mm. A radiação difratada foi detectada por um detector de cintilação NaI. Foi usada uma varredura contínua teta-dois teta a 3°/min (0,4 seg/0,02° etapa) de 2,5 a 40 °2 θ . Foi analisado um padrão de silício para verificar o alinhamento do instrumento. As amostras foram preparadas para análise colocando-as em um suporte para amostras de alumínio/silício.

Difratômetro Inel XRG-3000: Foram também feitas análises usando um difratômetro Inel XRG-3000, equipado com um detector curvado sensível a posição com uma faixa 2θ de 120° . Foram coletados os dados de tempo real usando radiação Cu $K\alpha$,
5 iniciando em aproximadamente $4^\circ 2\theta$ em uma resolução de $0,03^\circ 2\theta$. A tensão e a amperagem de tubo foram ajustadas em 40 kV e 30 mA, respectivamente. As amostras foram testadas por 5 ou 15 minutos. Os padrões são mostrados a partir de $2,5$ a $40^\circ 2\theta$ para facilitar as comparações de padrão direto. As amostras foram preparadas para
10 análise, empacotando-as em capilares de vidro de paredes finas. Cada capilar foi montado em um cabeçote de goniômetro motorizado para permitir o giro do capilar durante a aquisição de dados. Foi feita a calibração do instrumento diariamente usando um padrão de referência de silício.

Métodos para a Coleta de Picos XRPD: Todos os arquivos XRPD gerados a partir de um instrumento Inel foram convertidos para arquivo Shimadzu.raw usando a versão 3.0.4 do File Monkey. O arquivo Shimadzu.raw foi processado pelo software Shimadzu XRD-6000 versão 4.1 para encontrar automaticamente as
20 posições de pico. A "posição de pico" significa a intensidade máxima de um perfil de intensidade de pico. São mostrados os parâmetros usados na seleção de pico com cada conjunto de parâmetros dos dados. Foram usados os seguintes processos com o algoritmo Shimadzu XRD-6000 "Basic Process" versão 2.6: 1) a
25 suavização foi feita em todos os padrões; 2) o fundo foi subtraído para encontrar a intensidade líquida relativa dos picos; e 3) o pico Cu K α_2 (comprimento de onda $1,5444\text{\AA}$) foi subtraído do padrão em 50% da intensidade de pico Cu K α ($1,5406\text{\AA}$) para

todos os padrões. Este método foi usado ao selecionar todos os picos, exceto a Forma E. Para a Forma E, os picos foram selecionados usando Match v 2.3.6 com parâmetros default.

Cada um dos picos XRPD da listagem de tabela para cada forma mostra picos selecionados pelo método de obtenção de picos mostrado acima. As Tabelas de listagem de picos para cada Forma mostram picos visualmente presentes no difratograma. São identificados os picos que definem de maneira característica a forma particular. I/I_0 é a intensidade relativa.

Exemplo 1: **Preparação do ilaprazol racêmico, Forma A.**

Foi carregada 3% NH_4OH / Acetonitrila (MeCN) (6,00 kg, 15,0 partes) em um frasco. Após ajustar a temperatura em 5°C ($2-8^\circ\text{C}$), foi carregado ilaprazol (0,400 kg) e o teor agitado por 1 hora. A borra foi filtrada e o bolo de filtro lavado com 3% NH_4OH /MeCN (2 X 0,400 kg, 2 x 1,00 parte).

O bolo de filtro foi carregado no frasco, seguido por 0,5% NH_4OH /EtOH (0,200 kg, 0,500 partes) e concentrado a $20-25^\circ\text{C}$ sob pressão reduzida, até a interrupção da destilação. 0,5% NH_4OH /EtOH (1,00 kg, 2,50 partes) foram carregadas no frasco, seguidas por cloreto de metileno (2,40 kg, 6,00 partes). A solução resultante foi concentrada a $20-25^\circ\text{C}$ sob pressão reduzida até aproximadamente 1,0 L (2,50 volumes). Foi carregada 0,5% NH_4OH /EtOH (1,20 kg, 3,00 partes) e a mistura foi concentrada em um máximo de $20-25^\circ\text{C}$ sob pressão reduzida até aproximadamente 1,2 L (3,00 volumes). Foi carregada 0,5% NH_4OH /EtOH (0,200 kg, 0,500 parte) e o teor foi ajustado em 5°C ($2-8^\circ\text{C}$) e agitado por 45 minutos. A borra foi filtrada e lavada com 0,5% NH_4OH /EtOH (0,200

kg, 0,500 parte), EtOH (0,200 kg, 0,500 parte) e MTBE (2 x 0,200 kg, 2 x 0,500 parte). O bolo de filtro foi seco por 2 horas, e depois seco a vácuo em temperatura máxima de 53°C por 92 horas. Produção do ilaprazol racêmico, de Forma A: 0,338 kg (85%). Tamanho de partículas: 206.

Exemplo 2: Preparação e a Caracterização do ilaprazol racêmico Forma A.

Foi filtrada uma solução saturada do ilaprazol em acetona e trietilamina em um filtro de nylon para um frasco de vidro. O frasco aberto foi então exposto ao vapor de hexanos dentro de uma câmara fechada. A amostra foi deixada para equilibrar em temperatura e umidade ambientes.

Foi determinado que os cristais, recuperados por decantação, têm uma morfologia de agulhas e placas aglomeradas com birrefringência e identificadas como ilaprazol racêmico Forma A.

Foi obtido o padrão XRPD do ilaprazol racêmico Forma A usando um difratômetro de raios X com técnica de pós Shimadzu XRD-6000, como descrito acima. As condições de medição estão mencionadas na Tabela 3. A Fig. 5 mostra o padrão XRPD do ilaprazol racêmico Forma A. A Tabela 4 mostra os picos identificados no padrão XRPD. Em seu XRPD, o ilaprazol racêmico Forma A pode ser caracterizada por picos em $8,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $13,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; e $24,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$. Outro agrupamento característico inclui picos em $8,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $31,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $32,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $35,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $36,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $36,3^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $37,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; e $38,9^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

Tabela 3: Condições de Medição do Padrão XRPD do

Ilaprazol Racêmico Forma A.

Condição de Medição:	
Tubo de raios X	
Alvo:	=Cu
Voltagem	=40,0 (kV)
Corrente	=40,0 (mA)
Slits	
<i>Divergence slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Scatter slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Receiving slit</i> = 0,15000 (mm)	
Varredura	
Eixo de acionamento = 2Teta/Teta	
Faixa de varredura = 2,500 - 40,000	
Modo de varredura = Varredura Contínua	
Velocidade de varredura = 3,0000 (grau/min)	
Passo de amostragem = 0,0200 (grau)	
Tempo predeterminado = 0,40 (seg)	
Condição de Processamento de Dados:	
Suavização	[AUTO]
Pontos de suavização	=13
Subtração B.G.	[AUTO]
Pontos de amostragem	=13
Tempos de repetição	=30
Kal-a2 Separado	[MANUAL]
Índice Kal a2	=50,0 (%)
Busca de Pico	[AUTO]

Pontos diferenciais	=13
Limite FWHM	=0,050 (graus)
Limite de intensidade	=30 (par mil)
Taxa FWHM (n-1)/n	=2
Correção de Erro do Sistema	[NÃO]
Correção de Pico Preciso	[NÃO]

Tabela 3: Posições de Pico do Ilaprazol Forma A

Padrão XRPD.

Pico N°	Posição ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2^{\circ}2\theta$)	Espaçamento d	Intensidade	I/I ₀
1	7,5	11,7	39	5
2	8,0	11,1	426	51
3	8,5	10,4	354	42
4	9,4	9,4	28	3
5	13,2	6,7	96	12
6	15,4	5,7	143	17
7	15,7	5,6	833	100
8	16,0	5,5	74	9
9	16,6	5,3	53	6
10	17,8	5,0	159	19
11	18,9	4,7	27	3
12	19,7	4,5	218	26
13	20,0	4,4	592	71
14	20,9	4,3	631	76
15	21,2	4,2	35	4
16	22,5	3,9	36	4
17	23,0	3,9	43	5

18	23,5	3,8	659	79
19	24,1	3,7	272	33
20	25,1	3,5	54	6
21	25,6	3,5	34	4
22	25,8	3,5	41	5
23	26,0	3,4	57	7
24	26,8	3,3	81	10
25	27,4	3,3	35	4
26	27,7	3,2	89	11
27	28,9	3,1	48	6
28	29,2	3,1	62	7
29	29,6	3,0	93	11
30	30,3	2,9	42	5
31	31,6	2,8	81	10
32	32,0	2,8	115	14
33	35,5	2,5	52	6
34	35,8	2,5	35	4
35	36,1	2,5	49	6
36	36,3	2,5	46	6
37	37,8	2,4	44	5
38	38,9	2,3	30	4

A Fig. 6 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma A. A amostra indicou 0,3% de perda de peso até 160 °C.

A Fig. 7 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma A. O início da endoterma foi em 167 °C (máx. 170 °C).

A Fig. 8 é o espectro NMR protônico do

ilaprazol racêmico, Forma A. Os picos na proximidade de 5,32 são devidos ao solvente - não ao ilaprazol. Os picos na proximidade de 1,0 e 2,5 são devidos à trietilamina (TEA), que é usada para estabilizar o ilaprazol na solução, e não o ilaprazol.

5 A Fig. 9 é o espectro ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido do ilaprazol racêmico, Forma A. O espectro é referenciado externamente com relação à glicina em 176,5 ppm. Os picos no espectro ^{13}C NMR de estado sólido são mencionados na Tabela 5. Foi observada uma pequena quantidade de Forma F no espectro ^{13}C NMR de estado sólido. Os picos associados à Forma F não são mencionados na Tabela 5, apesar de o pico em 148,4 ppm ser coincidente entre as formas.

10

Tabela 5: Picos ^{13}C NMR de Estado Sólido do Ilaprazol Racêmico, Forma A.

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

12,6	104,2
------	-------

A Fig. 10 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma A. A Tabela 6 indica os picos de absorbância no espectro IV.

Tabela 6: Picos no Espectro IV do Ilaprazol Racêmico, Forma A.

Posição:	689,7	Intensidade:	0,0164
Posição:	730,9	Intensidade:	0,131
Posição:	775,0	Intensidade:	0,0079
Posição:	822,1	Intensidade:	0,0673
Posição:	832,5	Intensidade:	0,0444
Posição:	849,1	Intensidade:	0,0220
Posição:	869,5	Intensidade:	0,0303
Posição:	895,0	Intensidade:	0,0155
Posição:	961,0	Intensidade:	0,0124
Posição:	1018,5	Intensidade:	0,0269
Posição:	1050,7	Intensidade:	0,0507
Posição:	1067,0	Intensidade:	0,0475
Posição:	1079,2	Intensidade:	0,0572
Posição:	1096,6	Intensidade:	0,0507
Posição:	1116,4	Intensidade:	0,0125
Posição:	1147,6	Intensidade:	0,0330
Posição:	1178,7	Intensidade:	0,0124
Posição:	1186,6	Intensidade:	0,0121
Posição:	1222,2	Intensidade:	0,0104
Posição:	1255,1	Intensidade:	0,0392
Posição:	1296,0	Intensidade:	0,0642
Posição:	1337,9	Intensidade:	0,0111

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

A Fig. 11 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico, Forma A. A Tabela 7 indica os picos de absorbância no espectro Raman.

Tabela 7: Picos no Espectro Raman do Ilaprazol

Racêmico, Forma A.

Posição:	419,0	Intensidade:	0,382
Posição:	448,1	Intensidade:	0,489
Posição:	468,3	Intensidade:	0,274
Posição:	495,9	Intensidade:	0,861
Posição:	513,6	Intensidade:	1,139
Posição:	537,3	Intensidade:	1,416
Posição:	570,9	Intensidade:	0,499
Posição:	609,0	Intensidade:	8,471
Posição:	626,0	Intensidade:	1,247
Posição:	647,6	Intensidade:	0,750
Posição:	665,0	Intensidade:	1,347
Posição:	693,7	Intensidade:	6,328
Posição:	713,2	Intensidade:	3,418
Posição:	733,4	Intensidade:	0,611
Posição:	749,8	Intensidade:	0,518
Posição:	762,0	Intensidade:	0,587
Posição:	776,3	Intensidade:	1,559
Posição:	815,9	Intensidade:	3,102
Posição:	836,1	Intensidade:	1,731
Posição:	876,5	Intensidade:	1,778
Posição:	900,1	Intensidade:	1,031
Posição:	938,8	Intensidade:	0,483
Posição:	962,8	Intensidade:	1,847
Posição:	1019,7	Intensidade:	2,473
Posição:	1056,0	Intensidade:	0,873
Posição:	1076,7	Intensidade:	1,525

Posição:	1104,2	Intensidade:	2,107
Posição:	1119,9	Intensidade:	3,057
Posição:	1149,1	Intensidade:	0,500
Posição:	1179,9	Intensidade:	11,380
Posição:	1222,7	Intensidade:	3,826
Posição:	1251,2	Intensidade:	4,911
Posição:	1266,1	Intensidade:	12,991
Posição:	1296,3	Intensidade:	3,051
Posição:	1306,7	Intensidade:	5,460
Posição:	1337,8	Intensidade:	24,178
Posição:	1358,5	Intensidade:	2,454
Posição:	1386,7	Intensidade:	3,014
Posição:	1429,9	Intensidade:	10,411
Posição:	1457,9	Intensidade:	4,703
Posição:	1483,8	Intensidade:	2,072
Posição:	1512,5	Intensidade:	8,978
Posição:	1583,4	Intensidade:	4,749
Posição:	1623,7	Intensidade:	9,033
Posição:	2839,0	Intensidade:	1,219
Posição:	2859,6	Intensidade:	1,659
Posição:	2883,9	Intensidade:	0,722
Posição:	2935,4	Intensidade:	4,143
Posição:	2966,2	Intensidade:	1,164
Posição:	2992,6	Intensidade:	1,344
Posição:	3021,9	Intensidade:	2,174
Posição:	3063,9	Intensidade:	2,400
Posição:	3075,3	Intensidade:	3,810

Posição:	3098,6	Intensidade:	2,686
Posição:	3110,2	Intensidade:	1,922
Posição:	3130,6	Intensidade:	3,377

A Fig. 12 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico,

Forma A. A isoterma DVS mostra uma perda de peso de 0,06% a 5% UR, um ganho de peso de 0,10% entre 5 e 95% UR e uma perda de peso de 0,13% entre 95 e 5% UR.

5 Foi feito um estudo de difração de raios X com cristal simples da estrutura do ilaprazol racêmico, Forma A. Os dados foram coletados usando uma placa incolor de ilaprazol racêmico, Forma A com dimensões aproximadas de 0,44 x 0,35 x 0,13 mm, que foi montada sobre fibra de vidro com orientação randômica.

10 Foram feitos o exame preliminar e a coleta de dados com radiação Mo $K\alpha$ ($k = 0,71073 \text{ \AA}$) em um difratômetro Nonius KappaCCD. Foram feitos refinamentos em um LINUX PC usando SHELX97. Sheldrick, G. M. *SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, Germany, 1997. Foram obtidos os desenhos

15 cristalográficos usando os programas ORTEP (Johnson, C. K. ORTEPIII, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. 1996; ORTEP-3 for Windows V1.05, . Famugia, L.J., *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30, 565); CAMERON (Watkin, D. J.; Prout, C.K.; Pearce, L. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of

20 Oxford, Oxford, 1996), and Mercury (Bruno, I. J. Cole, J. C. Edgington, P. R. Kessler, M. K. Macrae, C. F. McCabe, P. Pearson, J. and Taylor, R. *Acta Crystallogr.*, **2002** B58, 389).

Foram obtidas as constantes celulares e uma matriz de orientação para a coleta de dados a partir do

25 refinamento dos mínimos quadrados usando os ângulos de ajuste de

8027 reflexões na faixa de $2^\circ < \theta < 27^\circ$.

A mosaicidade refinada de DENZO/SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307) é $0,54^\circ$ indicando moderada qualidade do cristal. O grupo de espaço
 5 foi determinado pelo programa XPREP. Bruker, XPREP em SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USE, **2002**. A partir da presença sistemática das seguintes condições: $0k0 \quad k=2n$, e do refinamento subsequente dos mínimos quadrados, o grupo de espaço foi determinado como $P2_1$ (no. 4). Os dados foram coletados em um
 10 valor máximo de 2θ de $54,9^\circ$, em temperatura de 150 ± 1 K. Foi feita a redução de dados como a seguir: Os quadros foram integrados com DENZOSMN. Otwinoski et al., supra. Foi coletado um total de 8027 reflexões, entre as quais 3676 foram exclusivas. Foram aplicadas até o momento correções de Lorentz e de
 15 polarização. O coeficiente de absorção linear foi $2,0 \text{ m}^{-1}$ para radiação $\text{Mo } K\alpha$. Foi aplicada uma correção empírica de absorção usando SCALEPACK (Otwinoski et al., supra). Os coeficientes de transmissão variaram entre 0,94 e 0,98. Foram mediadas as intensidades das reflexões equivalentes. O fator de concordância
 20 da mediação foi de 4,3% com base na intensidade.

A estrutura foi solucionada por métodos diretos usando SIR2004. Burla; M.C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G.L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., and Spagna, R., *J. Appl. Cryst.* **2005**, 38, 381. Foram
 25 localizados os átomos remanescentes em sucessivas diferenças de sínteses de Fourier. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento, mas impedidos de percorrer o átomo ao qual estão ligados. A estrutura foi refinada nos mínimos quadrados de matriz

completa pela minimização da função:

$$\sum w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2$$

O peso w é definido como

$$1/\left[\delta^2(F_0^2) + (0,0507P)^2 + (0,0000P)\right] \text{ onde } P = (F_0^2 + 2F_G^2)/3.$$

Os fatores de dispersão foram tomados das "International Tables for Crystallography." International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1992, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4. Das 3676 reflexões usadas nos refinamentos, somente as reflexões com $F_0^2 > 2\alpha(F_0^2)$ foram usadas para o cálculo de R. Foi usado um total de 2844 reflexões para o cálculo. O ciclo final de refinamento incluiu 252 parâmetros variáveis e convergiu (o maior desvio paramétrico foi aproximadamente igual a seu desvio padrão estimado) com padrões de fatores de concordância não pesados e pesados de:

$$R = \frac{\sum |F_0 - F_c|}{\sum F_0} = 0,041$$

$$R = \sqrt{\left(\frac{\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_0^2)^2}\right)} = 0,091$$

O desvio padrão de uma observação de peso unitário foi de 1,014. O maior pico na diferença final de Fourier teve altura de 0,22 e/Å³. O pico negativo mínimo teve altura de -0,30 e/Å³. O fator para a determinação da estrutura absoluta (Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, A39, 876) refinou em -0,04(8).

Foi gerado um padrão XRPD calculado para radiação Cu usando Mercury 1.3 e as coordenadas atômicas, grupo de espaço e parâmetros celulares unitários a partir dos dados de cristal simples.

É dado um resumo dos parâmetros de coleta de dados de cristal e dos dados cristalográficos do ilaprazol racêmico Forma A na Tabela 8. Os parâmetros celulares monoclinicos e de volume calculado são: $a = 10,8006(9) \text{ \AA}$, $b = 7,3333(3) \text{ \AA}$, $c = 11,5247(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 107,261(4)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 871,69(11) \text{ \AA}^3$. O peso de fórmula do ilaprazol Forma A é 366,44 g/mol, com $Z = 2$ e uma densidade calculada de $1,396 \text{ g cm}^{-3}$. O grupo de espaço foi determinado como $P2_1$. A qualidade da estrutura obtida é alta, como indicada pelo valor R de 0,041 (4,1%). Os valores R normais na faixa de 0,02 a 0,06 são julgados como as estruturas mais confiavelmente determinadas.

Tabela 8: Dados de Cristal Simples e Parâmetros de Coleta de Dados do Ilaprazol Racêmico, Forma A.

Fórmula	$C_{19}H_{18}N_4O_2S$
Peso de fórmula	366,44
Grupo de espaço	$P2_1$ (Nº 4)
$a, \text{\AA}$	10,8006(9)
$b, \text{\AA}$	7,3333(3)
$c, \text{\AA}$	11,5247(10)
β , grau	107,261(4)
$V, \text{\AA}^3$	871,69(11)
Z	2
$D_{\text{calc}}, \text{ g cm}^{-3}$	1,396
Dimensões cristal, mm	0,44x0,35x0,13
Temperatura, K	150
Radiação (comp. de onda, $\text{\AA}$)	Mo K_α (0,71073)
Monocromador	grafite

Coef. Abs. Linear, mm^{-1}	0,198
Correção absorção aplicada	empírica ^a
Fatores transmissão; min, máx.	0,94; 0,98
Difratômetro	Nonius KappaCCD
Faixa h, k, l	-13 a 14 -8 a 8 -14 a 14
Faixa 2θ , graus	4,54 - 54,94
Mosaicidade, graus	0,54
Programas usados	SHELXTL
F_{000}	384,0
Pesagem	
$\frac{1}{[\sigma^2(F_o^2) + (0,0507P)^2 + (0,0000P)] + 2F_c^2} / 3$	onde $P = (F_o^2$
Dados coletados	8027
Dados exclusivos	3676
R_{int}	0,043
Dados usados no refinamento	3676
Corte usado nos cálculos do fator R	$F_o^2 > 2,0\sigma(F_o^2)$
Dados com $l > 2,0\sigma(I)$	2844
Coef. extinção refinado	0,0300
Número de variáveis	252
Maior desvio/esd no ciclo final	0,01
$R(F_o)$	0,041
$R_w(F_o^2)$	0,091

Perfeição de ajuste	1,014
Determinação da estrutura absoluta	Parâmetro
Flack ^b (-0,04(8))	
^a Otwinowski Z. & Minor, W. <i>Methods Enzymol.</i> , 1997 , 276, 307.	
^b Flack, H.D. <i>Acta Cryst.</i> , 1983 A39, 876.	

É mostrado um desenho ORTEP do ilaprazol racêmico Forma A na Fig. 13. Os átomos são representados por elipsóides térmicos anisotrópicos com 50% de probabilidade. Notar que a aparência do segundo oxigênio ligado ao grupo sulfinil é uma

5 representação do distúrbio mais provavelmente causado pela presença de ambos os enantiômeros na célula unitária. A ocupância dos enantiômeros foi refinada para aproximadamente uma proporção de 75:25. O principal enantiômero está representado por uma ligação sólida entre S2 e O2a e o enantiômero secundário por uma ligação

10 oca entre S2 e O2b, respectivamente. O material parece ser um membro de uma classe rara de compostos racêmicos, onde a estequiometria dos dois enantiômeros não é uma proporção 1:1. Esta classe de compostos é, por vezes denominada de racematos "anômalos". A unidade assimétrica mostrada na Fig. 14 contém uma

15 molécula simples de ilaprazol indicando uma disposição de empacotamento, em que cada quarta molécula é o enantiômero secundário.

Os diagramas de empacotamento vistos ao longo dos eixos cristalográficos *a*, *b* e *c* estão mostrados nas Figs. 14-16

20 respectivamente. A disposição de empacotamento na estrutura do cristal Forma A pode ser descrita como mantas de moléculas de ilaprazol dispostas perpendiculares ao eixo cristalográfico *b*

(Fig. 15). A densidade calculada da estrutura do cristal Forma A ($1,396 \text{ g cm}^{-3}$) é um pouco maior que a da estrutura do cristal Forma F ($1,391 \text{ g cm}^{-3}$), sugerindo que a Forma A seria a forma mais estável a 150 K.

5 São observadas ligações de hidrogênio entre a amina secundária (N3) do anel benzimidazol de uma molécula de ilaprazol com o nitrogênio piridina (N26) de uma molécula adjacente de ilaprazol. Essa rede de ligações de hidrogênio forma mantas de moléculas de ilaprazol que são giradas de

10 aproximadamente 90° entre si, resultando em uma rede de ligação unidimensional de hidrogênio. Um exame mais minucioso da estrutura revela dois contatos de perto entre os dois sítios de oxigênio do grupo sulfinil. Existe um contato íntimo de aproximadamente $3,4 \text{ \AA}$ entre o átomo de oxigênio do enantiômero principal (O2a) e a amina

15 secundária do átomo de nitrogênio (N3) do grupo benzimidazol. Esta não é uma interação de ligação de hidrogênio, porque o átomo de hidrogênio não está em posição para interagir com o oxigênio sulfinil. O segundo contato íntimo de aproximadamente $3,3 \text{ \AA}$ entre o

20 átomo de oxigênio do enantiômero secundário (O2b) e a ligação éter pode realmente ser uma interação levemente repulsiva, devido aos pares solitários. Não foram observadas outras interações potenciais na estrutura do cristal.

 A Fig. 17 mostra um padrão XRPD calculado de ilaprazol, gerados a partir de dados de cristal simples. O padrão

25 XRPD experimental de ilaprazol Forma A é mostrado na Fig. 5. A Fig. 18 mostra uma comparação entre o padrão XRPD calculado e o padrão experimental do ilaprazol racêmico Forma A. Todos os picos nos padrões experimentais estão representados no padrão XRPD

calculado, indicando que o material a granel tem provavelmente fase simples. Os pequenos desvios na localização dos picos são devidos ao fato que o padrão de pó experimental foi coletado em temperatura ambiente, e os dados de cristal simples foram
5 coletados a 150 K. São usadas baixas temperaturas na análise do cristal simples para melhorar a qualidade da estrutura.

Se o material fosse um enantiômero simples, a configuração absoluta da molécula seria determinada pela análise da difusão anômala dos raios X pelo cristal. As diferenças nas
10 intensidades da difusão anômala são então comparadas com as intensidades calculadas de difusão de cada enantiômero. Essas intensidades medidas e calculadas podem então ser adaptadas a um parâmetro, o fator Flack. Como cada cristal contém uma mistura de enantiômeros e, portanto não é enatiopuro, a configuração absoluta
15 do modelo na Fig. 13 não pode ser exclusivamente determinada pelo atual conjunto de dados.

Exemplo 3: Preparação e a Caracterização do Ilaprazol Racêmico, Forma F.

Aproximadamente 153,4 mg de ilaprazol racêmico
20 Forma A foram adicionadas a uma solução contendo 3 mL de diclorometano (DCM) e 10 µL de trietilamina (TEA). O sólido foi dissolvido usando sonicação. A solução foi filtrada em um filtro de nylon de 0,2 micron para um frasco de vidro e deixada evaporar em temperatura ambiente. Resultou um sólido levemente colorido
25 aproximadamente 1 dia depois, que foi identificado como Forma F.

Também foi preparada o ilaprazol racêmico, Forma F pelo seguinte procedimento. O ilaprazol racêmico (0,5 g, Forma A) foi misturada em água EtOH/10% (5 mL, 10 volumes) e agitada a

0°C por 24 h. Os sólidos resultantes foram isolados por filtração e secos sob vácuo a 40 °C para produzir 0,44 g de Forma K; 87,8 % de recuperação. O ilaprazol racêmico (40 mg, Forma K) foi então misturada em EtOH anidro (2 mL, 50 vol) e agitada em temperaturas variando entre 5 e 20°C por 24 h. Os sólidos resultantes foram isolados por filtração e secos sob vácuo a 40 °C para produzir a Forma F. É preferida uma temperatura de pasta de 6°C.

O padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma F foi obtido usando um difratômetro Inel XRG-3000, como supramencionado. As condições de medição são mencionadas na Tabela 9. A Fig. 19 mostra o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma F. A Tabela 10 indica os picos identificados no padrão XRPD. Em seu ilaprazol racêmico XRPD, a Forma F pode ser caracterizada por picos em $9,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $17,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $18,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; e $32,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$. Outro agrupamento característico inclui picos em $7,9^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $28,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $30,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $31,9^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ e $35,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

Tabela 9: Condições de Medição para o Padrão XRPD do Ilaprazol Racêmico, Forma F.

Condição de Medição:	
Tubo de raios X	
Alvo:	=Cu
Voltagem	=40,0 (kV)
Corrente	=30,0 (mA)
Slits	
<i>Divergence slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Scatter slit</i> = 1,00000 (grau)	

Receiving slit =0,15000 (mm)	
Varredura	
Eixo de acionamento =2Teta/Teta	
Faixa de varredura = 2,507 - 39,987	
Modo de varredura = Varredura Contínua	
Velocidade de varredura = 0,0040 (grau/min)	
Passo de amostragem = 0,0200 (grau)	
Tempo predeterminado = 300,00 (seg)	
Condição de Processamento de Dados:	
Suavização	[AUTO]
Pontos de suavização	=11
Subtração B.G.	[AUTO]
Pontos de amostragem	=13
Tempos de repetição	=30
Kal-a2 Separado	[MANUAL]
Índice Kal a2	=50,0 (%)
Busca de Pico	[AUTO]
Pontos diferenciais	=11
Limite FWHM	=0,050 (graus)
Limite de intensidade	=30 (par mil)
Taxa FWHM (n-1)/n	=2
Correção de Erro do Sistema	[NÃO]
Correção de Pico Preciso	[NÃO]

Tabela 10: Posições de Pico do Ilaprazol

Racêmico, Forma F Padrão XRPD.

Pico N°	Posição ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2^{\circ}2\theta$)	Espaçamento d	Intensidade	I/I ₀
1	7,9	11,2	614	22
2	8,5	10,4	1619	59
3	9,4	9,4	784	29
4	14,6	6,1	184	7
5	14,9	5,9	142	5
6	15,1	5,8	90	3
7	15,4	5,7	135	5
8	15,8	5,6	2600	95
9	17,5	5,1	505	18
10	18,8	4,7	752	27
11	19,2	4,6	114	4
12	19,5	4,5	89	3
13	20,0	4,4	757	28
14	20,3	4,4	616	22
15	20,6	4,3	166	6
16	21,0	4,2	2742	100
17	22,5	3,9	1327	48
18	23,5	3,8	763	28
19	23,7	3,7	242	9
20	24,6	3,6	339	12
21	25,0	3,6	124	5
22	25,9	3,4	102	4
23	26,8	3,3	170	6
24	27,1	3,3	465	17
25	27,8	3,2	196	7
26	28,5	3,1	118	4

27	28,8	3,1	114	4
28	29,5	3,0	184	7
29	29,8	3,0	212	8
30	30,1	3,0	157	6
31	30,5	2,9	135	5
32	31,9	2,8	229	8
33	32,8	2,7	278	10
34	33,1	2,7	198	7
35	35,8	2,5	85	3

A Fig. 20 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma F. A amostra indicou perda de peso de 2,4% em até 150°C.

A Fig. 21 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma F. O início da endoterma foi em 170 °C (máx. 173°C).

5 A Fig. 22 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma F. Todos os picos perto de 5,32 ppm são devidos ao solvente - não ao ilaprazol. Os picos perto de 1,0 e 2,5 ppm são devidos ao TEA, que é usado para estabilizar o ilaprazol na solução, e não o ilaprazol.

10 A Fig. 23 é o espectro $^{13}\text{CP/MAS}$ NMR de estado sólido do ilaprazol racêmico, Forma F. O espectro é referenciado externamente com relação à glicina em 176,5 ppm. Os picos no espectro ^{13}C NMR de estado sólido são mencionados na Tabela 11.

15 **Tabela 11:** Picos de ^{13}C NMR de estado sólido para o Ilaprazol Racêmico, Forma F.

PPM	ALTURA
164,2	72,4
156,2	64,0

148,4	104,2
143,2	75,7
137,4	141,8
121,2	137,2
110,4	79,1
107,7	55,2
60,3	54,1
56,3	103,3
10,5	95,9

A Fig. 24 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma F. A Tabela 12 indica os picos de absorbância no espectro IV.

Tabela 12: Picos no Espectro IV do Ilaprazol Racêmico, Forma F.

Posição:	721,3	Intensidade:	0,0746
Posição:	817,9	Intensidade:	0,0384
Posição:	833,0	Intensidade:	0,0296
Posição:	876,1	Intensidade:	0,0125
Posição:	895,1	Intensidade:	0,0074
Posição:	962,0	Intensidade:	0,0038
Posição:	1015,9	Intensidade:	0,0209
Posição:	1052,9	Intensidade:	0,0308
Posição:	1064,8	Intensidade:	0,0289
Posição:	1080,3	Intensidade:	0,0402
Posição:	1096,5	Intensidade:	0,0355
Posição:	1148,8	Intensidade:	0,0160
Posição:	1187,3	Intensidade:	0,0042
Posição:	1221,1	Intensidade:	0,0034

Posição:	1255,0	Intensidade:	0,0246
Posição:	1295,2	Intensidade:	0,0398
Posição:	1337,4	Intensidade:	0,0022
Posição:	1358,8	Intensidade:	0,0081
Posição:	1379,3	Intensidade:	0,0050
Posição:	1434,2	Intensidade:	0,0183
Posição:	1454,8	Intensidade:	0,0053
Posição:	1478,4	Intensidade:	0,0278
Posição:	1509,7	Intensidade:	0,0124
Posição:	1580,8	Intensidade:	0,0293
Posição:	1623,1	Intensidade:	0,0073
Posição:	1723,7	Intensidade:	0,00054
Posição:	1903,9	Intensidade:	0,00058
Posição:	2587,5	Intensidade:	0,0022
Posição:	2794,3	Intensidade:	0,0028
Posição:	2841,0	Intensidade:	0,0022
Posição:	2881,5	Intensidade:	0,0026
Posição:	2971,7	Intensidade:	0,0038
Posição:	3011,4	Intensidade:	0,0030
Posição:	3072,9	Intensidade:	0,0032
Posição:	3100,8	Intensidade:	0,0027
Posição:	3735,3	Intensidade:	0,0010

Fig. 25 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico,

Forma F. A Tabela 13 indica os picos de absorbância no espectro Raman.

Tabela 13: Picos no Espectro Raman do Ilaprazol

5 Racêmico, Forma F.

Posição:	100,2	Intensidade:	2,257
Posição:	122,9	Intensidade:	2,700
Posição:	171,0	Intensidade:	1,653
Posição:	238,3	Intensidade:	1,247
Posição:	311,8	Intensidade:	1,028
Posição:	441,9	Intensidade:	1,048
Posição:	511,4	Intensidade:	1,464
Posição:	533,6	Intensidade:	1,198
Posição:	610,5	Intensidade:	6,403
Posição:	694,6	Intensidade:	4,080
Posição:	715,5	Intensidade:	2,084
Posição:	778,0	Intensidade:	1,180
Posição:	816,8	Intensidade:	2,217
Posição:	877,2	Intensidade:	1,112
Posição:	898,2	Intensidade:	0,895
Posição:	970,7	Intensidade:	1,336
Posição:	1020,8	Intensidade:	1,520
Posição:	1081,5	Intensidade:	1,116
Posição:	1101,4	Intensidade:	1,434
Posição:	1122,2	Intensidade:	1,769
Posição:	1182,2	Intensidade:	5,141
Posição:	1222,7	Intensidade:	2,099
Posição:	1269,0	Intensidade:	6,256
Posição:	1298,6	Intensidade:	2,538
Posição:	1312,2	Intensidade:	2,544
Posição:	1338,4	Intensidade:	15,434
Posição:	1360,2	Intensidade:	1,596

Posição:	1383,9	Intensidade:	1,700
Posição:	1432,8	Intensidade:	5,905
Posição:	1460,3	Intensidade:	2,586
Posição:	1511,7	Intensidade:	5,232
Posição:	1582,7	Intensidade:	2,970
Posição:	1624,4	Intensidade:	4,880
Posição:	2842,4	Intensidade:	1,136
Posição:	2934,0	Intensidade:	3,251
Posição:	3014,8	Intensidade:	2,247
Posição:	3073,7	Intensidade:	4,180
Posição:	3103,0	Intensidade:	2,744
Posição:	3131,0	Intensidade:	1,871
Posição:	3150,4	Intensidade:	1,583

A Fig. 26 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico,

Forma F. A isoterma DVS mostra uma perda de peso de 0,04% em 5% UR, um ganho de peso de 1,05% entre 5 e 95% UR e uma perda de peso de 1,33% entre 95 e 5% UR.

5 Foi feito um estudo de difração de raios X com cristal simples do ilaprazol racêmico, Forma F usando os cristais obtidos a partir da solução de cloreto de metileno/acetona. Foi preparada uma solução de ilaprazol (~35,8 mg) e piperazina (~10,4 mg) em uma mistura de solvente de acetona (2,0 mL) e cloreto de metileno (0,5 mL) em temperatura ambiente. Foram adicionados hexanos (5,0 mL) para fornecer uma solução turbida. O frasco foi vedado e a solução foi deixada imóvel em condições ambiente. Os cristais de ilaprazol racêmico, Forma F observados após seis dias foram subamostrados a partir da amostra precursora.

15 Os dados foram coletados usando uma agulha

incolor de ilaprazol racêmico, Forma F com dimensões aproximadas de 0,44 x 0,13 x 0,10 mm, que foi montada em fibra de vidro com orientação randômica. Os exames preliminares e a coleta de dados foram feitas com radiação Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) em um difratômetro Nonius KappaCCD. Os refinamentos foram feitos em um PC LINUX usando SHELX97. Sheldrick, G. M. *SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, Germany, 1997.

Foram obtidas as constantes celulares e uma matriz de orientação para a coleta de dados a partir do refinamento dos mínimos quadrados usando os ângulos de ajuste de 22729 reflexões na faixa de $2^\circ < \theta < 27^\circ$. A mosaicidade refinada do DENZO/SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307) é $0,85^\circ$, indicando qualidade moderada a má do cristal. O grupo de espaço foi determinado pelo programa XPREP. Bruker, XPREP in SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USE, **2002**. A partir da presença sistemática das seguintes condições: $h0l \quad h+l=2n$, $0k0 \quad k=2n$ e a partir do refinamento subsequente dos mínimos quadrados, o grupo de espaço foi determinado como sendo $P2_1/n$ ($n^2 14$). Os dados foram coletados para um valor máximo 2θ de $54,94^\circ$ em temperatura de $150 \pm 1 \text{ K}$.

A redução de dados foi feita como a seguir. Os quadros foram integrados com DENZO-SMN. Otwinowski, et al. supra. Foi coletado um total de 22729 reflexões, das quais 2277 foram exclusivas. Foram aplicadas as correções de Lorentz e de polarização aos dados. O coeficiente de absorção linear é de $2,0 \text{ cm}^{-1}$ para a radiação Mo $K\alpha$. Foi aplicada uma correção empírica de absorção usando SCALEPACK (Otwinowski, et al. supra). Os coeficientes de transmissão variaram entre 0,912 e 0,981. Foram

mediadas as intensidades das reflexões equivalentes. Foi aplicada uma correção de extinção secundária. O coeficiente final, refinado nos mínimos quadrados, foi de 0,0010000 (em unidades absolutas). O fator de concordância da média foi 5,4% com base na intensidade.

5 A estrutura foi solucionada pelos métodos diretos usando PATTY em DIRDIF99. P. T. Beurskens, G. Beurskens, R. deGelderS. Garcia-Granda, R. O. Gould, R. Israel and J. M. M. Smits, The DIRDIF-99 Program System. Crystallography Laboratory, Univ. of Nijmegen, The Netherlands, **1999**. Os átomos remanescentes
10 foram localizados nas sucessivas diferenças das sínteses de Fourier. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento, mas impedidos de permanecer no átomo ao qual estão ligados. A estrutura foi refinada nos mínimos quadrados de matriz completa pela minimização da função:

$$\sum w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2$$

15 O peso w é definido como $1/[\delta^2[(F_0^2) + (0,1403P)^2 + (0,5425P)]]$, onde $P = (F_0^2 + 2F^2)/3$.

Os fatores de dispersão foram tomados das "International Tables for Crystallography." International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers:
20 Dordrecht, The Netherlands, 1992, Tabelas 4.2.6.8 and 6.1.1.4. Das 2277 reflexões usadas nos refinamentos, somente foram usadas as reflexões com $F_0^2 > 2\sigma(F_0^2)$ para o cálculo de R. Foi usado um total de 1706 reflexões para o cálculo. O ciclo final do refinamento incluiu 252 parâmetros variáveis e convergiu (o maior desvio
25 paramétrico foi essencialmente igual a seu desvio padrão estimado) com fatores de concordância não pesados e pesados de:

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

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

O desvio padrão de uma observação de peso unitário foi 1,07. O maior pico na diferença final de Fourier teve uma altura de 0,63 e/Å³. O pico negativo mínimo teve uma altura de -0,46 e/Å³.

Foi gerado um padrão XRPD calculado para a radiação Cu Kα usando Mercury v 1.3 (Bruno, I. J. Cole, J. C. Edgington, P. R. Kessler, M. K. Macrae, C. F. McCabe, P. Pearson, J. and Taylor, R. *Acta Crystallogr.*, **2002** B58, 389) e as coordenadas atômicas, grupo de espaço e parâmetros celulares unitários a partir dos dados de cristal simples.

O diagrama ORTEP foi preparado usando ORTEP III. Johnson, C. K. ORTEPIII, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. 1996. ORTEP-3 for Windows VI.05, Farrugia, L.J., *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30, 565. Os átomos são representados por elipsóides térmicos anisotrópicos com 50% de probabilidade. Os

diagramas de empacotamento foram preparados usando CAMERON (Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Pearce, L. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, 1996) modeling software. A ligação de hidrogênio é representada em linhas tracejadas. Foram geradas outras figuras usando o software de modelamento Mercury 1.3.

É fornecido na Tabela 14 um sumário dos parâmetros de coleta dos dados do cristal e dos dados cristalográficos do ilaprazol racêmico Forma F. Os parâmetros das células monoclinicas e de volume calculado são: $a = 11,8469(8)$ Å,

$b = 7,2242(3) \text{ \AA}$, $c = 20,9109(16) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 102,224(3)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 1749,07(19) \text{ \AA}^3$. O peso da fórmula do ilaprazol, Forma F é 366,44 g/mol e com $Z = 4$ dá a densidade calculada de 1,391 g cm⁻³. O grupo de espaço foi determinado como sendo $P2_1/n$. A

 5 qualidade da estrutura obtida é moderada, como indicada pelo valor R de 0,066 (6,6%). Normalmente os valores R na faixa de 0,02 a 0,06 são cotados para as estruturas mais confiavelmente determinadas. Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2nd ed.; Oxford University

 10 press: New York, 1985; p.87.

Tabela 14. dados de Cristal Simples e Parâmetros de Coleta de Dados para Ilaprazol, Forma F

Fórmula	$C_{19}H_{18}N_4O_2S$
Peso de fórmula	366,44
Grupo de espaço	$P2_1/n$ (Nº14)
$a, \text{\AA}$	11,8469(8)
$b, \text{\AA}$	7,2242(3)
$c, \text{\AA}$	20,9109(16)
β , grau	102,224(3)
$V, \text{\AA}^3$	1749,07(19)
Z	4
D_{calc} , g cm ⁻³	1,391
Dimensões cristal, mm	0,44x0,13x0,10
Temperatura, K	150
Radiação (comp. de onda, $\text{\AA}$)	Mo K $_{\alpha}$ (0,71073)
Monocromador	grafite

Coef. Abs. Linear, mm^{-1}	0,197
Correção absorção aplicada	empírica ^a
Fatores transmissão; min, máx.	0,912; 0,981
Difratômetro	Nonius KappaCCD
Faixa h, k, l	0 a 15 0 a 9 -27 a 26
Faixa 2θ , graus	4,73 - 54,95
Mosaicidade, graus	0,85
Programas usados	SHELXTL
F_{000}	768,0
Pesagem	
$\frac{1}{\left[\sigma^2(F_o^2) + (0,1403P)^2 + 0,5425P\right]}$ onde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Dados coletados	22729
Dados exclusivos	2277
R_{int}	0,054
Dados usados no refinamento	2277
Corte usado nos cálculos do fator R	$F_o^2 > 2,0\sigma(F_o^2)$
Dados com $I > 2,0\sigma(I)$	1706
Coef. Extinção refinado	0,0010
Número de variáveis	252
Maior desvio/esd no ciclo final	0,00
$R(F_o)$	0,066
$R_w(F_o^2)$	0,174
Perfeição de ajuste	1,072

^aOtwinowski Z. & Minor, W. *Methods Enzymol.*,
1997, 276, 307.

É mostrado um desenho ORTEP do ilaprazol racêmico, Forma F na Fig. 27. Os átomos são representados por elipsóides térmicos anisotrópicos com 50% de probabilidade. O átomo de oxigênio do grupo sulfinil é desordenado devido à
5 presença de ambos os enantiômeros na célula unitária. A ocupância dos enantiômeros foi refinada para uma proporção de aproximadamente 86:14. O diagrama ORTEP (Fig. 27) ressalta o enantiômero principal com uma ligação sólida entre S2 e O10a e o enantiômero secundário com uma ligação oca entre S2 e O10b,
10 respectivamente. O material parece ser um exemplo de uma rara classe de compostos chamados racematos "anômalos", onde a estequiometria dos dois enantiômeros não é uma proporção 1:1.

Os diagramas de empacotamento vistos ao longo dos eixos cristalográficos *a*, *b* e *c* são mostrados nas Figs. 28-30
15 respectivamente. A disposição de empacotamento das moléculas de ilaprazol na estrutura do cristal Forma F pode ser descrita como mantas de moléculas de ilaprazol que correm perpendiculares ao eixo cristalográfico *b* (Fig.29). A sobrecamada da molécula de ilaprazol desta estrutura de cristal (Fig. 27) e da molécula de
20 ilaprazol da estrutura de cristal Forma A crystal (Fig. 13) mostrou similaridade significativa de conformação da molécula de ilaprazol nas duas estruturas de cristal. A estrutura de cristal Forma F consiste de camadas de moléculas de ilaprazol empacotadas em uma disposição alternativa ABAB.

25 Foram observadas ligações de hidrogênio entre a amina secundária (N3) do anel benzimidazol de uma molécula de

ilaprazol com o nitrogênio piridina (N16) de uma molécula adjacente, resultando em um padrão similar de ligação de hidrogênio observado para o ilaprazol racêmico, Forma A. Um exame mais de perto da estrutura revela dois contatos íntimos entre os dois sítios de oxigênio do grupo sulfinil. Existe um contato íntimo de aproximadamente 3,2 Å entre o átomo de oxigênio do enantiômero principal (O10a) e a amina secundária do átomo de nitrogênio (N3) do grupo benzimidazol. Esta não é uma potencial interação de ligação de hidrogênio, porque o átomo de hidrogênio não está em uma posição para interagir com o oxigênio sulfinil. O segundo contato íntimo de aproximadamente 3,0 Å é entre o átomo de oxigênio do enantiômero secundário (O10b) e o átomo de oxigênio da ligação éter (O131). Este contato íntimo é provavelmente uma interação levemente repulsiva, já que a menor distância (3,0 Å para a Forma F e 3,4 Å para a Forma A) parece estar relacionada à ocupância do enantiômero secundário (~14 % para a Forma F e ~25% para a Forma A).

Apesar das conformações moleculares serem muito similares, o empacotamento entre as duas formas é diferente. O empacotamento ao longo do eixo cristalográfico *b* do ilaprazol racêmico, Forma A e Forma F está mostrado na Fig. 31. Na estrutura do cristal Forma A, as camadas correm paralelas ao eixo cristalográfico *c*, enquanto na Forma F, as camadas correm perpendiculares ao eixo *c*. As camadas se propagam de maneira alternativa para a estrutura do cristal Forma F, que responde pela duplicação do parâmetro do eixo *c*. A densidade calculada da estrutura do cristal Forma A (1,396 g cm⁻³) é um pouco maior que a estrutura do cristal Forma F (1,391 g cm⁻³), sugerindo que a

Forma A seria mais estável a 0 K.

A Fig. 31 mostra um padrão XRPD calculado de ilaprazol, Forma F, gerado a partir dos dados de cristal simples. O padrão experimental XRPD do ilaprazol, Forma F está mostrado na Fig. 32, sendo mostrada uma comparação dos padrões de difração de pó calculado e experimental na Fig. 33. Todos os picos nos padrões experimentais estão representados no padrão XRPD calculado, indicando que o material a granel é provavelmente de fase simples. Os pequenos desvios na localização de pico se devem provavelmente ao fato que o padrão experimental de pó foi coletado em temperatura ambiente, e os dados de cristal simples foram coletados a 150 K. As baixas temperaturas são usadas na análise do cristal simples para melhorar a qualidade da estrutura.

Exemplo 4: Preparação e a Caracterização do Ilaprazol Racêmico, Forma I.

Uma solução contendo 3 mL de metanol (MeOH) e 10 µL de trietilamina (TEA) foi saturada com ilaprazol racêmico, Forma A, pela sonicação com sólidos em excesso por aproximadamente 3 minutos. A borra resultante foi filtrada em filtro de nylon de 0,2 micron para um frasco de vidro. O frasco foi tampado e colocado no freezer. Foi coletado o sólido branco resultante por filtração a vácuo aproximadamente 2 dias depois como solvato de metanol, Forma G, que acredita-se ser um solvato variável. Uma pequena espátula cheia com a Forma G (ex., >30 mg) foi colocada em um frasco de vidro de 1 dram. O frasco aberto foi exposto à temperatura ambiente sob vácuo. Resultou um sólido branco aproximadamente 1 dia após como Forma I.

Foi obtido o padrão XRPD do ilaprazol racêmico,

Forma I usando um difratômetro Inel XRG-3000, como descrito acima. As condições de medição são mencionadas na Tabela 15. A Fig. 34 mostra o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma I. A Tabela 16 comunica os picos identificados no padrão XRPD. Em seu ilaprazol racêmico XRPD, Forma I pode ser caracterizada por picos em $11,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; $17,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; $21,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ e $25,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Outro grupamento característico inclui picos em $5,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; $12,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, e $35,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Tabela 15: Condições de Medição para o Padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma I.

Condição de Medição:	
Tubo de raios X	
Alvo:	=Cu
Voltagem	=40,0 (kV)
Corrente	=30,0 (mA)
Slits	
<i>Divergence slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Scatter slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Receiving slit</i> = 0,15000 (mm)	
Varredura	
Eixo de acionamento = 2Teta/Teta	
Faixa de varredura = 2,507 - 39,987	
Modo de varredura = Varredura Contínua	
Velocidade de varredura = 0,0040 (grau/min)	
Passo de amostragem = 0,0200 (grau)	
Tempo predeterminado = 300,00 (seg)	

Condição de Processamento de Dados	
Suavização	[AUTO]
Pontos de suavização	=11
Subtração B.G.	[AUTO]
Pontos de amostragem	=13
Tempos de repetição	=30
Kal-a2 Separado	[MANUAL]
Índice Kal a2	=50,0 (%)
Busca de Pico	[AUTO]
Pontos diferenciais	=11
Limite FWHM	=0,050 (graus)
Limite de intensidade	=30 (par mil)
Taxa FWHM (n-1)/n	=2
Correção de Erro do Sistema	[NÃO]
Correção de Pico Preciso	[NÃO]

Tabela 16: Posições de Pico do Ilaprazol, Padrão

XRPD Forma I.

Pico Nº	Posição ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2^{\circ}2\theta$)	Espaçamento d	Intensidade	I/I ₀
1	5,9	15,0	3236	100
2	6,5	13,7	182	6
3	11,4	7,8	254	8
4	11,9	7,5	1453	45
5	12,2	7,2	100	3
6	13,0	6,8	101	3
7	15,1	5,8	174	5
8	15,8	5,6	142	4

9	16,2	5,5	198	6
10	17,1	5,2	283	9
11	17,5	5,1	391	12
12	17,8	5,0	125	4
13	18,1	4,9	167	5
14	20,6	4,3	402	12
15	21,5	4,1	458	14
16	21,7	4,1	183	6
17	24,6	3,6	180	6
18	25,1	3,5	618	19
19	25,3	3,5	207	6
20	25,7	3,5	219	7
21	35,6	2,5	98	3

A Fig. 35 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma I. A amostra indicou uma perda de peso de 0,9% até 30 °C e uma perda de peso de 0,4% entre 30 e 120 °C.

A Fig. 36 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma I. O início da endoterma ocorreu em 113 °C (máx. 134 °C).

A Fig. 37 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma I. Todos os picos perto de 5,32 ppm são devidos ao solvente - não ao ilaprazol. Os picos perto de 1,0 e 2,5 ppm são devidos ao TEA, que é usado para estabilizar o ilaprazol na solução, e não o ilaprazol.

A Fig. 38 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma I. A Tabela 17 indica os picos de absorbância no espectro IV.

Tabela 17: Picos no Espectro IV do Ilaprazol Racêmico, Forma I.

Posição:	716,8	Intensidade:	0,0196
Posição:	729,6	Intensidade:	0,0262
Posição:	744,1	Intensidade:	0,0620
Posição:	780,3	Intensidade:	0,0037
Posição:	810,6	Intensidade:	0,0407
Posição:	825,0	Intensidade:	0,0488
Posição:	838,3	Intensidade:	0,0278
Posição:	857,0	Intensidade:	0,0163
Posição:	880,8	Intensidade:	0,0124
Posição:	890,5	Intensidade:	0,0160
Posição:	906,6	Intensidade:	0,0124
Posição:	951,5	Intensidade:	0,0108
Posição:	960,8	Intensidade:	0,0138
Posição:	1015,6	Intensidade:	0,0133
Posição:	1021,5	Intensidade:	0,0128
Posição:	1057,0	Intensidade:	0,115
Posição:	1077,1	Intensidade:	0,0548
Posição:	1101,0	Intensidade:	0,0396
Posição:	1151,4	Intensidade:	0,0111
Posição:	1193,5	Intensidade:	0,0082
Posição:	1220,1	Intensidade:	0,0099
Posição:	1248,7	Intensidade:	0,0217
Posição:	1259,9	Intensidade:	0,0222
Posição:	1267,8	Intensidade:	0,0227
Posição:	1296,6	Intensidade:	0,0558
Posição:	1338,8	Intensidade:	0,0042
Posição:	1359,1	Intensidade:	0,0112

Posição:	1375,5	Intensidade:	0,0032
Posição:	1390,2	Intensidade:	0,0072
Posição:	1421,3	Intensidade:	0,0266
Posição:	1462,3	Intensidade:	0,0146
Posição:	1482,5	Intensidade:	0,0436
Posição:	1521,2	Intensidade:	0,0148
Posição:	1585,4	Intensidade:	0,0487
Posição:	1627,3	Intensidade:	0,0103
Posição:	1774,6	Intensidade:	0,00059
Posição:	1869,5	Intensidade:	0,00049
Posição:	2589,6	Intensidade:	0,0052
Posição:	2658,0	Intensidade:	0,0045
Posição:	2751,5	Intensidade:	0,0046
Posição:	2841,8	Intensidade:	0,0040
Posição:	2876,7	Intensidade:	0,0039
Posição:	2937,2	Intensidade:	0,0079
Posição:	2980,8	Intensidade:	0,0079
Posição:	3006,7	Intensidade:	0,0040
Posição:	3095,2	Intensidade:	0,0030
Posição:	3481,1	Intensidade:	0,00066

A Fig. 39 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico, Forma I. A Tabela 18 indica os picos de absorbância no espectro Raman.

Tabela 18: Picos no Espectro Raman do Ilaprazol

5 Racêmico, Forma I.

Posição:	402,5	Intensidade:	6,251
Posição:	423,4	Intensidade:	4,046

Posição:	439,3	Intensidade:	6,695
Posição:	467,2	Intensidade:	1,280
Posição:	508,9	Intensidade:	6,226
Posição:	537,0	Intensidade:	7,294
Posição:	575,9	Intensidade:	2,058
Posição:	602,1	Intensidade:	14,741
Posição:	608,4	Intensidade:	19,813
Posição:	625,0	Intensidade:	3,686
Posição:	641,3	Intensidade:	0,343
Posição:	671,9	Intensidade:	6,680
Posição:	687,4	Intensidade:	10,109
Posição:	705,1	Intensidade:	18,324
Posição:	715,2	Intensidade:	40,085
Posição:	746,3	Intensidade:	0,223
Posição:	757,2	Intensidade:	0,657
Posição:	779,3	Intensidade:	13,833
Posição:	814,4	Intensidade:	7,625
Posição:	824,3	Intensidade:	3,724
Posição:	839,5	Intensidade:	3,268
Posição:	858,2	Intensidade:	0,596
Posição:	872,3	Intensidade:	2,936
Posição:	883,2	Intensidade:	3,271
Posição:	892,6	Intensidade:	2,679
Posição:	906,6	Intensidade:	3,272
Posição:	937,9	Intensidade:	0,628
Posição:	964,6	Intensidade:	12,167
Posição:	1022,4	Intensidade:	5,498

Posição:	1058,4	Intensidade:	8,147
Posição:	1078,3	Intensidade:	11,286
Posição:	1105,5	Intensidade:	12,333
Posição:	1122,2	Intensidade:	13,568
Posição:	1153,0	Intensidade:	1,822
Posição:	1195,6	Intensidade:	18,478
Posição:	1218,6	Intensidade:	11,741
Posição:	1248,5	Intensidade:	17,145
Posição:	1271,0	Intensidade:	66,038
Posição:	1298,3	Intensidade:	19,951
Posição:	1312,9	Intensidade:	12,236
Posição:	1338,2	Intensidade:	115,936
Posição:	1390,7	Intensidade:	14,399
Posição:	1430,2	Intensidade:	33,921
Posição:	1463,4	Intensidade:	22,573
Posição:	1486,0	Intensidade:	7,195
Posição:	1520,5	Intensidade:	33,708
Posição:	1585,5	Intensidade:	21,258
Posição:	1628,5	Intensidade:	27,280
Posição:	2537,6	Intensidade:	0,355
Posição:	2738,6	Intensidade:	1,268
Posição:	2842,7	Intensidade:	10,481
Posição:	2938,7	Intensidade:	32,252
Posição:	2980,1	Intensidade:	25,665
Posição:	3007,6	Intensidade:	10,180
Posição:	3065,6	Intensidade:	19,538
Posição:	3095,0	Intensidade:	20,168

Posição:	3106,6	Intensidade:	13,334
Posição:	3127,2	Intensidade:	14,441

A Fig. 40 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico,

Forma I. A isoterma DVS mostra uma perda de peso de 0,1% a 5% UR, um ganho de peso de 4,2% entre 5 e 95% UR, e uma perda de peso de 4,2% entre 95 e 5% UR.

5 **Exemplo 5:** Preparação e Caracterização do Ilaprazol Racêmico, Forma B

Uma solução contendo 10 mL de acetona foi saturada com ilaprazol, Forma A por sonicação com sólidos em excesso por aproximadamente 5 minutos em temperatura ambiente. A borra resultante
10 foi filtrada em filtro de nylon de 0,2 micron para um frasco de vidro. O frasco foi tampado e colocado em um refrigerador. O sólido branco resultante foi coletado por filtração a vácuo 11 dias depois como Forma B.

O padrão XRPD de ilaprazol racêmico, Forma B foi
15 obtido usando um difratômetro Inel XRG-3000, como descrito acima. As condições de medição são mencionadas na Tabela 19. A Fig. 41 mostra o padrão XRPD para o ilaprazol racêmico, Forma B. A Tabela 20 indica os picos identificados no padrão XRPD. Em seu ilaprazol racêmico XRPD uma Forma B pode ser caracterizada por picos em $6,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $9,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $22,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ e $25,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$. Outro grupamento
20 característico inclui picos em $3,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $6,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $6,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $9,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $12,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; e $31,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

Tabela 19: Condições de Medição para o Padrão XRPD do Ilaprazol Racêmico, Forma B.

Condição de Medição:

Tubo de raios X	
Alvo:	=Cu
Voltagem	=40,0 (kV)
Corrente	=30,0 (mA)
Slits	
<i>Divergence slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Scatter slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Receiving slit</i> = 0,15000 (mm)	
Varredura	
Eixo de acionamento = 2Teta/Teta	
Faixa de varredura = 2,519 - 39,979	
Modo de varredura = Varredura Contínua	
Velocidade de varredura = 0,0040 (grau/min)	
Passo de amostragem = 0,0200 (grau)	
Tempo predeterminado = 300,00 (seg)	
Condição de Processamento de Dados:	
Suavização	[AUTO]
Pontos de suavização	=23
Subtração B.G.	[AUTO]
Pontos de amostragem	=27
Tempos de repetição	=30
Kal-a2 Separado	[MANUAL]
Índice Kal a2	=50,0 (%)
Busca de Pico	[AUTO]
Pontos diferenciais	=21
Limite FWHM	=0,050 (graus)

Limite de intensidade	=30 (par mil)
Taxa FWHM (n-1)/n	=2
Correção de Erro do Sistema:	[NÃO]
Correção de Pico Preciso:	[NÃO]

Tabela 20: Posições de Pico do Ilaprazol, Forma B

Padrão XRPD.

Pico N°	Posição ($^{\circ}2\theta$ $\pm 0,2^{\circ}2\theta$)	Espaçamento d	Intensidade	I/I ₀
1	3,7	23,9	44	4
2	6,0	14,8	48	4
3	6,8	12,9	1227	100
4	9,1	9,7	114	9
5	11,8	7,5	73	6
6	12,1	7,3	56	5
7	12,6	7,0	315	26
8	14,8	6,0	114	9
9	15,8	5,6	537	44
10	18,1	4,9	258	21
11	19,4	5,6	156	13
12	20,2	4,4	148	12
13	20,7	4,3	70	6
14	21,2	4,2	413	34
15	22,0	4,0	357	29
16	22,7	3,9	124	10
17	23,2	3,8	133	11
18	23,6	3,8	362	30
19	24,1	3,7	317	26
20	24,4	3,6	177	14

21	25,5	3,5	417	34
22	26,7	3,3	67	5
23	27,2	3,3	101	8
24	27,8	3,2	87	7
25	29,1	3,1	84	7
26	31,4	2,8	66	5

A Fig. 42 é o termograma TGA do ilaprazol racêmico, Forma B. A amostra indicou uma perda de peso de 0,2% até 150 °C e uma perda de peso de 5,8% entre 150 e 175 °C.

A Fig. 43 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma B. O início da endoterma ocorreu em 159 °C (máx. 163 °C).

A Fig. 44 é o espectro NMR protônico do ilaprazol racêmico, Forma B. Todos os picos perto de 5,32 ppm são devidos ao solvente - e não ao ilaprazol. Os picos perto de 1,0 e 2,5 ppm são devidos ao TEA, que é usado para estabilizar o ilaprazol na solução, e não o ilaprazol.

A Fig. 45 é o espectro ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido do ilaprazol racêmico, Forma B. O espectro é externamente referenciado com relação à glicina a 176,5 ppm. Os picos no espectro ^{13}C NMR de estado sólido são indicados na Tabela 21.

Tabela 21: Picos ^{13}C NMR de Estado Sólido para o Ilaprazol Racêmico, Forma B.

PPM	ALTURA
163,5	99,8
155,0	62,2
152,2	77,5
149,5	58,7

142,2	80,6
135,7	104,3
121,5	65,4
118,3	141,8
116,2	88,5
110,3	53,5
107,8	44,0
104,5	94,3
55,7	117,1
11,5	85,4

A Fig. 46 é o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma B. A Tabela 22 indica os picos de absorvância no espectro IV.

Tabela 22: Picos no Espectro IV do Ilaprazol Racêmico Forma B.

Posição:	715,4	Intensidade:	0,0125
Posição:	732,2	Intensidade:	0,0730
Posição:	758,2	Intensidade:	0,0131
Posição:	810,3	Intensidade:	0,0464
Posição:	829,0	Intensidade:	0,0126
Posição:	864,1	Intensidade:	0,0100
Posição:	892,2	Intensidade:	0,0101
Posição:	953,4	Intensidade:	0,0053
Posição:	971,1	Intensidade:	0,0089
Posição:	1014,2	Intensidade:	0,0154
Posição:	1043,6	Intensidade:	0,0534
Posição:	1058,1	Intensidade:	0,0339
Posição:	1069,6	Intensidade:	0,0229

Posição:	1088,9	Intensidade:	0,0406
Posição:	1112,4	Intensidade:	0,0120
Posição:	1128,3	Intensidade:	0,0029
Posição:	1162,3	Intensidade:	0,0051
Posição:	1192,0	Intensidade:	0,0026
Posição:	1216,2	Intensidade:	0,0077
Posição:	1256,1	Intensidade:	0,0173
Posição:	1270,0	Intensidade:	0,0283
Posição:	1292,8	Intensidade:	0,0366
Posição:	1339,6	Intensidade:	0,0051
Posição:	1357,2	Intensidade:	0,0073
Posição:	1382,1	Intensidade:	0,0107
Posição:	1389,9	Intensidade:	0,0161
Posição:	1410,2	Intensidade:	0,0205
Posição:	1431,3	Intensidade:	0,0194
Posição:	1454,8	Intensidade:	0,0124
Posição:	1476,5	Intensidade:	0,0258
Posição:	1519,9	Intensidade:	0,0179
Posição:	1580,4	Intensidade:	0,0368
Posição:	1632,2	Intensidade:	0,0088
Posição:	1651,4	Intensidade:	0,00090
Posição:	1695,3	Intensidade:	0,0011
Posição:	1717,0	Intensidade:	0,00097
Posição:	2561,9	Intensidade:	0,00043
Posição:	2835,2	Intensidade:	0,0018
Posição:	2888,8	Intensidade:	0,0028
Posição:	2937,5	Intensidade:	0,0035

Posição:	2964,4	Intensidade:	0,0028
Posição:	3062,7	Intensidade:	0,0031
Posição:	3103,4	Intensidade:	0,0047
Posição:	3197,1	Intensidade:	0,0090

Fig. 47 é o espectro RAMAN do ilaprazol racêmico,

Forma B. A Tabela 23 indica os picos de absorbância no espectro Raman.

Tabela 23: Picos no Espectro Raman do Ilaprazol Racêmico, Forma B.

Posição:	402,3	Intensidade:	3,360
Posição:	419,7	Intensidade:	3,450
Posição:	437,4	Intensidade:	4,555
Posição:	469,0	Intensidade:	3,223
Posição:	492,9	Intensidade:	2,746
Posição:	510,3	Intensidade:	3,524
Posição:	536,4	Intensidade:	2,993
Posição:	593,1	Intensidade:	3,826
Posição:	612,8	Intensidade:	3,449
Posição:	623,2	Intensidade:	2,192
Posição:	638,2	Intensidade:	1,651
Posição:	669,8	Intensidade:	2,705
Posição:	694,0	Intensidade:	11,100
Posição:	704,1	Intensidade:	9,112
Posição:	732,1	Intensidade:	10,557
Posição:	754,1	Intensidade:	20,453
Posição:	816,5	Intensidade:	9,149
Posição:	828,4	Intensidade:	4,623
Posição:	874,1	Intensidade:	4,017

Posição:	893,0	Intensidade:	6,371
Posição:	954,1	Intensidade:	10,071
Posição:	969,7	Intensidade:	18,993
Posição:	1015,6	Intensidade:	12,072
Posição:	1045,9	Intensidade:	4,196
Posição:	1055,6	Intensidade:	5,091
Posição:	1068,8	Intensidade:	6,913
Posição:	1094,8	Intensidade:	9,593
Posição:	1110,4	Intensidade:	7,641
Posição:	1128,3	Intensidade:	23,427
Posição:	1166,2	Intensidade:	13,097
Posição:	1192,1	Intensidade:	5,552
Posição:	1216,8	Intensidade:	15,624
Posição:	1271,3	Intensidade:	59,718
Posição:	1292,5	Intensidade:	13,415
Posição:	1306,1	Intensidade:	27,370
Posição:	1340,8	Intensidade:	93,661
Posição:	1390,2	Intensidade:	46,334
Posição:	1406,0	Intensidade:	24,397
Posição:	1436,3	Intensidade:	30,633
Posição:	1460,1	Intensidade:	16,408
Posição:	1482,5	Intensidade:	10,635
Posição:	1518,8	Intensidade:	35,366
Posição:	1579,7	Intensidade:	12,771
Posição:	1590,8	Intensidade:	17,002
Posição:	1633,4	Intensidade:	34,488
Posição:	2737,0	Intensidade:	1,265

Posição:	2835,7	Intensidade:	8,761
Posição:	2890,1	Intensidade:	15,700
Posição:	2907,8	Intensidade:	16,669
Posição:	2936,8	Intensidade:	15,868
Posição:	2964,3	Intensidade:	6,875
Posição:	3006,0	Intensidade:	6,752
Posição:	3019,8	Intensidade:	9,329
Posição:	3065,1	Intensidade:	24,167
Posição:	3093,7	Intensidade:	10,661
Posição:	3101,4	Intensidade:	11,283
Posição:	3130,5	Intensidade:	15,490

A Fig. 48 é a isoterma DVS do ilaprazol racêmico,

Forma B. A isoterma DVS mostra uma perda de peso de 0,03% em 5% UR, um ganho de peso de 0,04% entre 5 e 95% UR, e uma perda de peso de 0,00% entre 95 e 5% UR.

5 **Exemplo 6:** Estudos de Solubilidade do Ilaprazol.

A solubilidade do ilaprazol racêmico, Formas A, B e F foi analisada expondo-as a várias soluções de etanol em vários pHs por 1 hora. Foi feita a análise em duplicata para cada amostra em um segundo dia. A solubilidade em 100% de etanol (sem ajuste de pH) é mostrada na primeira coluna. Também foram avaliadas várias outras soluções aquosas (87,5%, 75%, 62,5% e 50% de etanol) com vários pHs aparentes (7, 8, 9, 10 e 11). Todos os valores abaixo são a média de duas preparações em duplicata analisadas em dias diferentes. Os resultados estão mostrados na Tabela 24.

15 **Tabela 24** Solubilidade do Ilaprazol Racêmico
Formas A, B e F em várias soluções de etanol.

Forma	Solubilidade (mg/mL)	Etanol				
		100%	87,50%	75%	62,50%	50%
A	pH7	6,47		13,13		2,80
	pH8	6,47	15,18		7,18	
	pH9	6,47		14,94		3,99
	pH10	6,47	18,15		9,48	
	pH11	6,47		16,25		6,21
B	pH7	8,38		18,86		3,62
	pH8	8,38	21,65		9,56	
	pH9	8,38		20,61		4,73
	pH10	8,38	24,35		11,86	
	pH11	8,38		22,34		7,27
F	pH7	7,04		14,82		2,73
	pH8	7,04	17,83		7,43	
	pH9	7,04		16,11		3,54
	pH10	7,04	20,25		9,51	
	pH11	7,04		18,01		5,79

Foi analisada a solubilidade do ilaprazol, Formas

A, B e F, expondo-as a soluções de 90% de etanol com vários pHs por 1 hora. A análise foi repetida uma segunda vez para verificar a reprodutibilidade dos resultados. Os resultados estão mostrados

5 na Tabela 25.

Tabela 25: Solubilidade do Ilaprazol Racêmico, Formas A e F, em vários ambientes de pH.

De	Solubilidade (mg/mL)	pH								
		7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0
	Dia 1	14,82	15,27	15,51	16,05	16,99	17,66	18,30	18,47	17,63

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

Exemplo 7: Preparação e Caracterização do Ilaprazol Racêmico, Forma E.

Aproximadamente 82,0 mg de Ilaprazol, Forma A foram adicionadas a uma solução contendo 6 mL MeOH e 6 µL de trietilamina. O sólido foi dissolvido usando sonicação. A solução foi filtrada em um filtro de nylon de 0,2 micron para um frasco de vidro. A abertura do frasco foi coberta com folha de alumínio contendo cinco furos e deixada evaporar em temperatura ambiente. Resultou um sólido verde escuro aproximadamente 6 dias depois e foi identificado como Forma E.

O padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma E foi obtido usando um difratômetro Inel XRG-3000. As condições de medição estão indicadas na Tabela 26. A Fig. 49 mostra o padrão XRPD do ilaprazol racêmico, Forma E. A Tabela 27 indica os picos identificados no padrão XRPD. Em seu XRPD, o ilaprazol racêmico, Forma E pode ser caracterizada por picos em $8,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; $10,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; e $12,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$. Outro grupamento

característico inclui o pico em $31,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

Tabela 26: Condições de Medição para o Padrão XRPD do Ilaprazol Racêmico, Forma E.

Condição de Medição:	
Tubo de raios X	
Alvo:	=Cu
Voltagem	=40,0 (kV)
Corrente	=30,0 (mA)
Slits	
<i>Divergence slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Scatter slit</i> = 1,00000 (grau)	
<i>Receiving slit</i> = 0,15000 (mm)	
Varredura	
Eixo de acionamento = 2Teta/Teta	
Faixa de varredura = 2,519 - 39,979	
Modo de varredura = Varredura Contínua	
Velocidade de varredura = 0,0040 (grau/min)	
Passo de amostragem = 0,0200 (grau)	
Tempo predeterminado = 300,00 (seg)	
Condição de Processamento de Dados	
Suavização	[AUTO]
Pontos de suavização	=57
Subtração B.G.	[AUTO]
Pontos de amostragem	=27
Tempos de repetição	=30
Kal-a2 Separado	[MANUAL]

Índice Kal a2	=50,0 (%)
Busca de Pico	[AUTO]
Pontos diferenciais	=35
Limite FWHM	=0,050 (graus)
Limite de intensidade	=30 (par mil)
Taxa FWHM (n-1)/n	=2
Correção de Erro do Sistema	[NÃO]
Correção de Pico Preciso	[NÃO]

Tabela 27: Posições de Pico do Ilaprazol, Forma E

Padrão XRPD.

Posição (°2θ ± 0,20 °2θ)	Intensidade Relativa
8,0	85
10,2	84
12,8	67
14,5	43
16,0	58
16,5	88
17,6	73
18,9	48
19,3	70
21,2	49
21,6	46
22,2	57
22,7	100

23,4	45
24,7	32
25,8	67
27,2	30
28,7	36
29,2	32
31,3	35
31,9	24
33,7	19
34,7	18
35,4	18
37,0	17
38,8	16

A Fig. 50 é o termograma TGA do ilaprazol, Forma E. A curva TG mostra uma perda mínima de peso ($<0,02\%$) em até $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, indicando que o material não é solvatado. É observada uma perda de peso de $5,3\%$ entre 100 e $170\text{ }^{\circ}\text{C}$, mais provavelmente devida à decomposição.

5 A Fig. 51 é o termograma DSC do ilaprazol racêmico, Forma E. A Forma E mostra uma endoterma secundária perto de $99\text{ }^{\circ}\text{C}$, e uma endoterma perto de $163\text{ }^{\circ}\text{C}$ (início: $157\text{ }^{\circ}\text{C}$) seguida imediatamente por uma exoterma acentuada. A natureza da endoterma secundária não foi investigada. Os eventos DSC restantes se devem
10 mais provavelmente à concomitante fusão e decomposição.

A Fig. 52 mostra os espectros ^1H NMR do ilaprazol racêmico, Forma E, em CD_2Cl_2 . Todos os picos perto de $5,32\text{ ppm}$ são devidos ao solvente - e não ao ilaprazol.

15 A Fig. 53 é o espectro ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido do ilaprazol racêmico, Forma E. O espectro é referenciado

externamente com relação à glicina em 176,5 ppm. As posições de pico no espectro ^{13}C NMR de estado sólido são indicadas na Tabela 28, arredondadas para o 0,1 ppm mais próximo. O pico que ocorre em 62,4 pode se sobrepor a picos de excipiente.

5 **Tabela 28:** Picos ^{13}C NMR de Estado Sólido para o ilaprazol racêmico, Forma E.

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

A Fig. 54 mostra o espectro IV do ilaprazol racêmico, Forma E. Os picos IV estão listados na Tabela 29.

10 **Tabela 29. Posições de Pico do ilaprazol, Espectro IV Forma E.**

Posição ($\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$)
688

732
756
823
866
890
950
963
1019
1046
1054
1066
1083
1095
1119
1147
1182
1232
1259
1285
1300
1339
1359
1392
1434
1482
1517
1525

1585
1629
1733
1905
2363
2594
2800
2840
2889
2980
3008
3068
3128

Exemplo 8: Formulações de Comprimidos de Liberação Retardada.

Foram preparados os comprimidos de liberação retardada contendo 40 mg de ilaprazol racêmico, Forma A, B ou F, sendo estudadas as taxas de dissolução dos comprimidos. Os comprimidos eram idênticos, à exceção da forma cristalina de ilaprazol. As composições qualitativa e quantitativa dos comprimidos do ilaprazol racêmico de liberação retardada, 40 mg (inclusive das composições feitas usando as Formas A, B e F) são descritas na Tabela 30. Os comprimidos de liberação retardada, 40 mg, foram preparados de acordo com o processo de fabricação mostrado na Figura 55.

Tabela 30. Composição dos Comprimidos de Liberação Retardada, 40 mg.

Princípio	Padrão de	Listado	Função	mg /
-----------	-----------	---------	--------	------

	Qualidade			comprimido
Comprimido Núcleo				
Ilaprazol racêmico (Forma A, B ou F)	Interno	-	Ativo	40,00
Hidróxido de Magnésio	USP	IID	Estabilizante	40,00
Celulose Microcristalina (Avicel PH 101)	NF	IID	Diluyente / Aglomerante	58,75
Lactose Monoidratada (especialmente Lactose 312)	NF	IID	Diluyente	58,75
Celulose Microcristalina (Avicel PH 102)	NF	IID	Diluyente / Aglomerante	58,75
Lactose Monoidratada (especialmente Lactose 316)	NF	IID	Diluyente	58,75
Amido Glicolato de Sódio (Explotab)	NF	IID	Desintegrante	12,14
Dióxido de Silício Coloidal (Cab-O-Sil M5P)	NF	IID	Glidante	0,8983
Estearato de Magnésio	NF	IID	Lubrificante	1,980
Subbrevestimento				
Opadry YS-1- 19025-A Clear ¹	Interno	IID	Material de Revestimento	36,67
Água Purificada*	USP	N/A	Solvente	q.s.
Revestimento Entérico				
Acryl-EZE 93F19255 Clear ²	Interno	-	Revestimento Entérico	36,67
Água Purificada*	USP	N/A	Solvente	q.s.
Total				403,4

* Removido durante o processamento.

IID - indica que o uso do princípio é apoiado pelo "FDA Inactive Ingredient Database".

q.s. - quantidade suficiente.

5 N/A - não se aplica; os solventes são removidos durante o processamento.

1 Contém hipromelose, USP e polietilenoglicol 400, NF.

2 Contém copolímero de ácido metacrílico tipo C,

NF; polietilenoglicol 8000, NF; bicarbonato de sódio, USP; sílica coloidal anidra, NF; lauril sulfato de sódio, NF; e talco, USP.

O procedimento da taxa de dissolução foi modificado para ser consistente com a USP <711>, Liberação Retardada Método A e para mudar o comprimento de onda da detecção UV no estágio ácido do teste. No estágio ácido, foi usado um comprimento de onda de 340 nm, e no estágio tampão, foi usado um comprimento de onda de 306 nm. O perfil desejado de dissolução foi de $Q = 70\%$ em 60 minutos. Os perfis de dissolução dos comprimidos contendo ilaprazol racêmico Formas A, B e F estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31: Comparação de Dissolução dos Comprimidos de Liberação Retardada, 40 mg usando Ilaprazol Racêmico, Formas A, B e F.

Ilaprazol racêmico Forma em Comprimido	% Estágio Ácido Dissolvido em 2 horas Média Min-Máx	Liberação de medicamento em Estágio Tampão, % Dissolvida Média Min-Máx (% RSD)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Forma A	1 0-2	54 48-61 (9,8)	75 70-78 (4,1)	82 79-87 (3,6)	86 84-91 (3,3)
Forma B*	0 0-0	34 1-43 (33,6)	53 43-59 (8,3)	60 52-68 (7,5)	65 56-74 (7,4)
Forma F	0 0-0	43 33-47 (13,0)	71 66-74 (4,8)	83 79-87 (4,6)	89 85-95 (5,0)

* Estágio 1-3 teste realizado de acordo com USP.

N = 24 resultados comunicados.

O perfil de dissolução relativamente mais lento do comprimido de Forma B baseou-se inesperadamente nos dados de solubilidade relativa do ilaprazol Formas A, F e B ($A < F < B$). Os comprimidos contendo medicamento Forma B apresentaram uma

distribuição de tamanhos de partículas relativamente menor quando comparada às Formas A e F. A Forma B foi mais lenta para umedecer e dissolver no tampão de dissolução que as Formas A e F.

Exemplo 9: Estudo de Biodisponibilidade do ilaprazol em Comprimidos de Liberação Retardada Contendo Ilaprazol Racêmico, Formas A, B ou F.

Biodisponibilidade do ilaprazol em comprimidos de liberação retardada contendo ilaprazol racêmico, Formas A, F e B. Este estudo avaliou a biodisponibilidade do ilaprazol em comprimidos de ilaprazol 40-mg de liberação retardada fabricados como indicado no Exemplo 8.

Projeto de Estudo e Administração de Dose: Os indivíduos foram indicados de forma randômica em números iguais para um dos três grupos de sequência (Tabela 32).

Tabela 32: Sequências de Regime

Sequência	Número de Indivíduos	Sequência de Regime		
		Período 1	Período 2	Período 3
1	16	Forma A	Forma F	Forma B
2	16	Forma B	Forma A	Forma F
3	16	Forma F	Forma B	Forma A
Forma A como comprimido de ilaprazol simples, 40 mg, liberação retardada.				
Forma B como comprimido de ilaprazol simples, 40 mg, liberação retardada.				
Forma F como comprimido de ilaprazol simples, 40 mg, liberação retardada.				
Nota: O medicamento do estudo foi administrado com 240 mL de água após jejum mínimo de 10 horas. Os indivíduos permaneceram em jejum por 4 horas após a dose.				

Os indivíduos receberam todos os regimes de maneira cruzada, de acordo com o grupo de sequência para o qual foram randomizados. Em cada período, o confinamento iniciou no Dia 1 e terminou no Dia 2, depois que todos os procedimentos tivessem sido completados. Houve um intervalo de adaptação de pelo menos 5 dias entre as doses de cada período. Cada indivíduo recebeu 3 doses do ilaprazol

racêmico 40 mg, cada dose administrada com 240 mL de água. No Dia 1 de cada período, os indivíduos receberam o regime para o qual foram indicados em aproximadamente 0800 horas. Os indivíduos permaneceram em jejum por 10 horas antes da dosagem e continuaram em jejum até 4 horas
5 pós-dose, quando foi servido um lanche padronizado.

Coleta de amostras e bioanálise: As concentrações plasmáticas de ilaprazol, de sulfeto de ilaprazol e de ilaprazol sulfona foram determinadas a partir de 3 mL de amostras de sangue coletadas no início do Dia 1 à 0 hora (pré-dose), e 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8;
10 10; 12; 14; 16; 20; 24; 28 e 32 horas pósdose em cada período. As concentrações plasmáticas do ilaprazol foram determinadas usando um método validado LC-MS/MS em PPD (Middleton, WI). O limite inferior de quantização (LLOQ) para o ilaprazol e seus metabólitos foi de 5,00 ng/mL com uma alíquota de 0,100 mL de plasma.

15 **Análises Farmacocinéticas e Estatísticas:** Foram estimados os parâmetros farmacocinéticos do ilaprazol usando métodos não compartimentais padrão com WinNonlin Professional Versão 4.1 (Pharsight Co., Mountain View, CA).

Os endpoints farmacocinéticos incluíram o tempo
20 para alcançar a primeira concentração quantificável (t_{lag}), o tempo para alcançar a concentração de pico (t_m), a concentração plasmática de pico (C_{max}), a área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo (AUC) a partir do tempo zero até a última concentração quantificável (AUC_t) e para o infinito (AUC_∞), a meia-
25 vida de eliminação de fase terminal ($t_{1/2z}$), o clearance oral aparente (CL/F) e o volume aparente de distribuição (V_z/F).

Para o ilaprazol t_{lag} , t_{max} e os logaritmos naturais de C_{max} e AUCs, foram adaptadas análises do modelo de

variância (ANOVA) que incluíram os efeitos fixos de sequência, período e de forma do cristal, assim como um efeito randômico do indivíduo dentro da sequência. Foram feitas comparações pareadas entre o ilaprazol racêmico, Formas B ou F e Forma A. Foram computados intervalos de confiança de noventa por cento para a biodisponibilidade relativa entre regimes.

Resultados Farmacocinéticos: Está apresentada na Fig. 56 a concentração média vs. os perfis de tempo do ilaprazol (Formatos linear e log-linear) após a administração de uma dose oral única de 40 mg do ilaprazol como ilaprazol racêmico, Forma A, B ou F.

Estão apresentadas na Fig. 33 as estimativas de parâmetros farmacocinéticos médios para as concentrações de ilaprazol plasmático após a administração de dose simples oral de 40 mg do ilaprazol racêmico, Forma A, B ou F.

Tabela 33: Estimativas dos parâmetros farmacocinéticos Plasmáticos de Ilaprazol em Indivíduos Adultos Hígidos Após a Administração de Dose Única Oral de 5 mg de Ilaprazol racêmico, Formas A, B ou F.

	t_{lag} (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)	$T_{1/2z}$ (h) ^a	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Forma A								
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Média	1,6	4,14	651,68	5066,75	5454,11	8,89	9,34	111,60
CV%	62	24	49	40	38	(6,95) 60	70	81
Forma B								
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Média	1,22	3,50	522,51	3812,50	4087,99	9,48	11,70	160,34
CV%	65	36	38	37	36	(7,76) 63	52	76
Forma F								
N	44	44	44	44	44	44	44	44
Média	1,18	4,01	554,18	4256,66	4672,37	9,66	11,29	134,72
CV%	90	26	50	43	40	(7,29) 52	81	54

a: Média aritmética (média harmônica).

O t_{lag} e o $t_{máx}$ do ilaprazol foram similares, independente da forma do cristal do ilaprazol racêmico que tenha sido administrado. O t_{lag} médio do ilaprazol foi de cerca de 1,2 horas, e o $t_{máx}$ médio variou de 3,5 a 4,1 horas. O C_{max} e os valores AUC médios do ilaprazol foram maiores para a Forma A e menores para a Forma B. O C_{max} e os valores AUC_{∞} médios do ilaprazol de Forma B foram aproximadamente 20% e 25% menores, respectivamente, que os valores observados para a Forma A. O C_{max} médio e os valores AUC_{∞} do ilaprazol da Forma F foram aproximadamente 15% e 14% menores, respectivamente, que os valores observados para a Forma A. Os valores $t_{1/2z}$ de média harmônica foram similares para as Formas A, B e F, e variaram entre aproximadamente 7,0 a 7,8 horas. Os valores do clearance oral aparente médio e do volume de distribuição foram maiores para a Forma B e menores para a Forma A. Os resultados da análise estatística do ANOVA estão resumidos na Tabela 34.

Tabela 34: Comparação Estatística das Estimativas de Parâmetros Farmacocinéticos para o Ilaprazol Racêmico, Formas A, B e F.

Parâmetro	Estimativa de Ponto	Intervalo de Confiança 90%
(i)	Regime B versus Regime A	
C_{max}	0,8292	0,7185 - 0,9570
AUC_t	0,7630	0,6646 - 0,8759
AUC_{∞}	0,7609	0,6624 - 0,8740
(ii)	Regime C versus Regime A	
C_{max}	0,8456	0,7327 - 0,9759
AUC_t	0,8288	0,7220 - 0,9515
AUC_{∞}	0,8456	0,7362 - 0,9713

Regime A: Forma A como comprimido de ilaprazol simples, 40 mg, liberação retardada.

Regime B: Forma B como comprimido de ilaprazol simples, 40 mg, liberação retardada.

Regime C: Forma C como comprimido de ilaprazol

simples, 40 mg, liberação retardada.

Os limites inferiores dos intervalos de confiança de 90% para as taxas dos valores centrais quando o ilaprazol racêmico foi administrado como dose oral simples do comprimido de 40-mg como Forma B (Regime B), com relação à dose oral simples do comprimido de 40-mg como Forma A (Regime A), estiveram abaixo do limite inferior de bioequivalência de 0,80 para C_{max} , AUC e AUC_{∞} e os intervalos de confiança não incluíram 1. Para C_{max} e AUC, a estimativa de ponto indicou que os valores para a Forma B foram aproximadamente 17% e 24% inferiores, respectivamente, que as observadas para a Forma A.

Os limites inferiores dos intervalos de confiança de 90% para as taxas dos valores centrais quando o ilaprazol foi administrado como dose oral simples do comprimido de 40-mg como Forma F (Regime C), com relação à dose oral simples do comprimido de 40-mg como Forma A (Regime A), estiveram abaixo do limite inferior de bioequivalência de 0,80 para C_{max} , AUC e AUC_{∞} , e os intervalos de confiança não incluíram 1. As estimativas de ponto indicaram que os valores C_{max} , AUC do ilaprazol após a administração da Forma F foram aproximadamente 15% e 15-17% inferiores, respectivamente, que as observadas para a Forma A.

Sumário Farmacocinético: Após a administração de dose oral simples do comprimido de 40-mg de ilaprazol como liberação retardada contendo Forma B, a exposição sistêmica total, medida pelo C_{max} e AUC do ilaprazol, foi aproximadamente 17% e 24% menor, respectivamente, com relação à dose oral simples do comprimido de 40-mg de ilaprazol como liberação retardada contendo Forma A.

Após a administração de uma dose oral simples do comprimido de 40-mg de ilaprazol como liberação retardada contendo Forma F, a exposição sistêmica total, medida pelo C_{max} e AUC do ilaprazol, foi aproximadamente 15% e 15-17% menor, respectivamente, com relação à dose oral simples do comprimido de 40-mg de ilaprazol como liberação retardada contendo Forma A.

Exemplo 10: Estudo ^{13}C NMR de Estado Sólido do Ilaprazol Racêmico, Formas A, B, F, em Formulações 40 mg de Liberação Estendida.

Foram estudados os comprimidos de liberação retardada contendo 40 mg do ilaprazol racêmico, Formas A, B e F, usando ^{13}C CP/MAS ssNMR. O nível de detecção estimado de cada forma como impureza secundária na forma principal foi de aproximadamente 15% para todas as três formas. Para garantir que aproximadamente a mesma resposta pudesse ser obtida em todas as três formas e para garantir que as formas observadas não tivessem maior ou menor resposta, o *relaxation delay* e os tempos de contato de polarização cruzada foram otimizados de maneira independente em cada forma cristalina de ilaprazol. Todas as três formas tiveram um *relaxation delay* ideal de 10 segundos, e um tempo ideal de contato de polarização cruzada de 4 milisegundos, condições que foram usadas no estudo. Como mostrado na Fig. 57, o ^{13}C CP/MAS ssNMR mostra boa especificidade para cada forma. A Fig. 57 demonstra que as regiões com melhor especificidade para as três formas não se sobrepõem aos picos da mistura 40 mg de placebo exclusivamente excipiente. As posições de pico de cada forma e para a mistura de placebo estão resumidas na Tabela 35. Foram escolhidos quatro picos característicos para cada forma, que são

adequados para a identificação de forma como um API líquido e sob forma de comprimido, estando listadas na Tabela 36.

Tabela 35. Posições de Pico ^{13}C CP/MAS ssNMR do Ilaprazol Racêmico para as Formulações de Liberação Retardada Contendo Formas A, B e F e a Mistura de Placebo.

Posição de Pico (ppm)			
Forma A	Forma B	Forma F	Mistura Placebo 40 mg
165,1	163,5	164,2	179,3
163,9		156,1	152,4
154,7	155	148,4	105,5
	152,2		
148,5	149,5		92,8
145,3	142,2	143,2	89,3
141,8			87,2
139,1			84,0
137,2	135,7	137,5	74,7
127,4			72,7
124,1			71,8
122,2	121,5	121,0	69,4
120,1	118,3		65,5
	116,2		
118,8 ^a	110,3 ^a	110,6 ^a	62,0
108,6 ^a	107,8 ^a	107,8 ^a	45,5
105,2 ^a	104,5 ^a		37
61,1 ^a		60,4 ^a	33,4
57,7 ^a			21,8
56,2 ^a	55,7 ^a	56,4 ^a	14,4
12,6	11,5	10,5	

a. Picos que não mostram especificidade comparados com os picos da mistura de placebo.

Tabela 36. Posições de Pico ^{13}C CP/MAS ssNMR do Ilaprazol Racêmico para Formulações de Liberação Retardada Contendo Posições de Pico Características das Formas A, B e F.

Posições de Pico Aproximadas		
Forma A	Forma B	Forma F
139,1	152,2	156,1
127,4	135,7	143,2
124,1	116,2	110,6
12,6	11,5	10,5

REIVINDICAÇÕES

1. Ilaprazol racêmico cristalino, caracterizado por um padrão de difração de raios X com técnica de pós, tendo um pico em $15,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

5 2. Composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que contém cerca de 5 a cerca de 80 mg de ilaprazol.

15 4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada.

20 5. Método para o tratamento de um distúrbio inflamatório gastrointestinal em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente necessitado de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 1.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a quantidade de ilaprazol administrada varia entre cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal do indivíduo por dia.

25 7. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, caracterizada por espectros ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido tendo picos em 139,1; 127,4; 124,1 e 12,6.

8. Forma cristalina de ilaprazol racêmico, de

acordo com a reivindicação 7, ainda caracterizada por um termograma de calorimetria de varredura diferencial tendo uma temperatura de partida de cerca de 167 °C.

5 9. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 7, ainda caracterizada por um padrão de difração de raios X com técnica de póis tendo picos em $8,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, $13,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ e $24,1^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$.

10 10. Composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 7 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15 11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que contém cerca de 10 a cerca de 50 mg de ilaprazol.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada.

20 13. Método para o tratamento de um distúrbio inflamatório gastrintestinal em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente necessitado de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 7.

25 14. Método, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a quantidade de ilaprazol administrada varia entre cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal do indivíduo por dia.

15. Forma cristalina do ilaprazol racêmico,

caracterizada por espectros ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido tendo picos em 156,1; 143,2; 110,6 e 10,5.

16. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 15, ainda caracterizada por um
5 termograma de calorimetria de varredura diferencial tendo uma temperatura inicial de cerca de 170 °C.

17. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 15, ainda caracterizada por um padrão de difração de raios X com técnica de pós tendo picos em 9,4 °2θ
10 0,2 °2θ, 17,5 °2θ ± 0,2 °2θ, 18,8 °2θ + 0,2 °2θ; e 32,8 °2θ ± 0,2 °2θ.

18. Composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do
15 ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 15 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que contém cerca de 10 a cerca de 50 mg de ilaprazol.

20 20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada.

21. Método para o tratamento de um distúrbio inflamatório gastrointestinal em um mamífero, caracterizado pelo
25 fato de que compreende a administração a um paciente necessitado de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 15.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21,

caracterizado pelo fato de que a quantidade de ilaprazol administrada varia entre cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal do indivíduo por dia.

23. Forma cristalina do ilaprazol racêmico
5 caracterizada por um padrão de difração de raios X com técnica de pós tendo picos em $11,9\ 2\theta \pm 0,2\ ^\circ 2\theta$; $17,1\ 2\theta \pm 0,2\ ^\circ 2\theta$, $21,5\ ^\circ 2\theta \pm 0,2\ ^\circ 2\theta$ e $25,1\ 2\theta \pm 0,2\ ^\circ 2\theta$.

24. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 23, ainda caracterizada por um
10 termograma de calorimetria de varredura diferencial tendo uma temperatura de partida de cerca de $113\ ^\circ\text{C}$.

25. Composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do
15 ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 23 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, contendo cerca de 10 a cerca de 50 mg de ilaprazol.

20 27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada.

28. Método para o tratamento de um distúrbio inflamatório gastrointestinal em um mamífero, caracterizado pelo
25 fato de que compreende a administração a um paciente necessitado de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 23.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28,

caracterizado pelo fato de que a quantidade de ilaprazol administrada varia entre cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg de peso corporal do indivíduo por dia.

30. Forma cristalina do ilaprazol racêmico
5 caracterizada por espectros ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido tendo picos em 152,2; 135,7; 116,2 e 11,5.

31. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 30, ainda caracterizada por um termograma de calorimetria de varredura diferencial tendo uma
10 temperatura de partida de cerca de 159 °C.

32. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 30, ainda caracterizada por um padrão de difração de raios X com técnica de póis tendo picos em 6,8 $2\theta \pm 0,2^\circ$; 9,1 $2\theta \pm 0,2^\circ$; 22,0 $2\theta \pm 0,2^\circ$ e 25,5 $2\theta \pm 0,2^\circ$.

33. Composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 30 e um veículo farmacêuticamente aceitável.
15

34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que contém cerca de 10 a cerca de 50 mg de ilaprazol.
20

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que a composição
25 farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada.

36. Método para o tratamento de um distúrbio inflamatório gastrointestinal em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente necessitado

de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 30.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a quantidade de ilaprazol administrada varia entre cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg de peso corporal do indivíduo por dia.

38. Forma cristalina do ilaprazol racêmico caracterizada por espectros ^{13}C CP/MAS NMR de estado sólido tendo picos em 165,7; 141,2; e 62,4.

39. Forma de ilaprazol racêmico cristalino, de acordo com a reivindicação 38, ainda caracterizada por um termograma de calorimetria de varredura diferencial tendo uma temperatura de partida de cerca de 151 °C.

40. Forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 38, ainda caracterizada por um padrão de difração de raios X com técnica de pós tendo um pico em $8,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; $10,1^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$; e $12,8^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$.

41. Composição farmacêutica para a inibição da secreção ácida gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 38 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

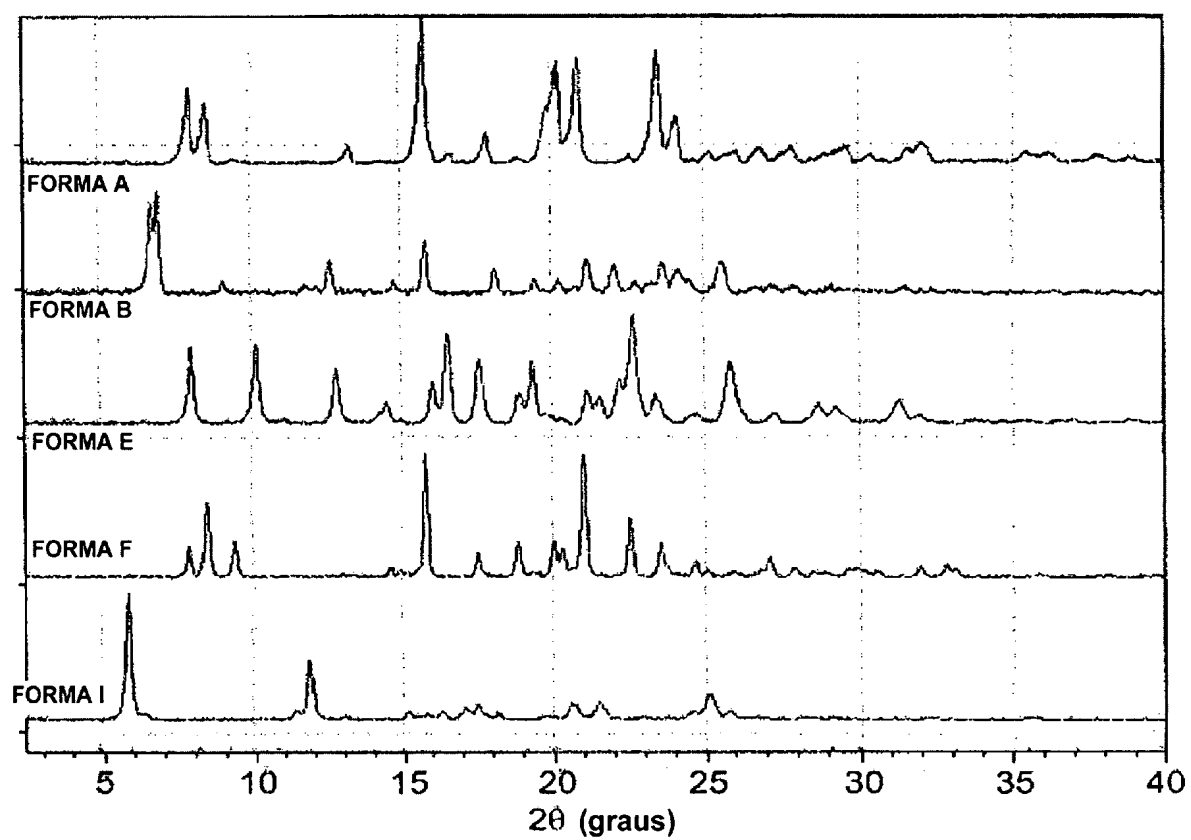
42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que contém cerca de 10 a cerca de 50 mg de ilaprazol.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica de liberação retardada.

44. Método para o tratamento de um distúrbio inflamatório gastrointestinal em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um paciente necessitado de uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma cristalina do ilaprazol racêmico, de acordo com a reivindicação 38.

45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a quantidade de ilaprazol administrada varia entre cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal do indivíduo por dia.

Escala Y arbitraria

**FIG. 1**

2/57

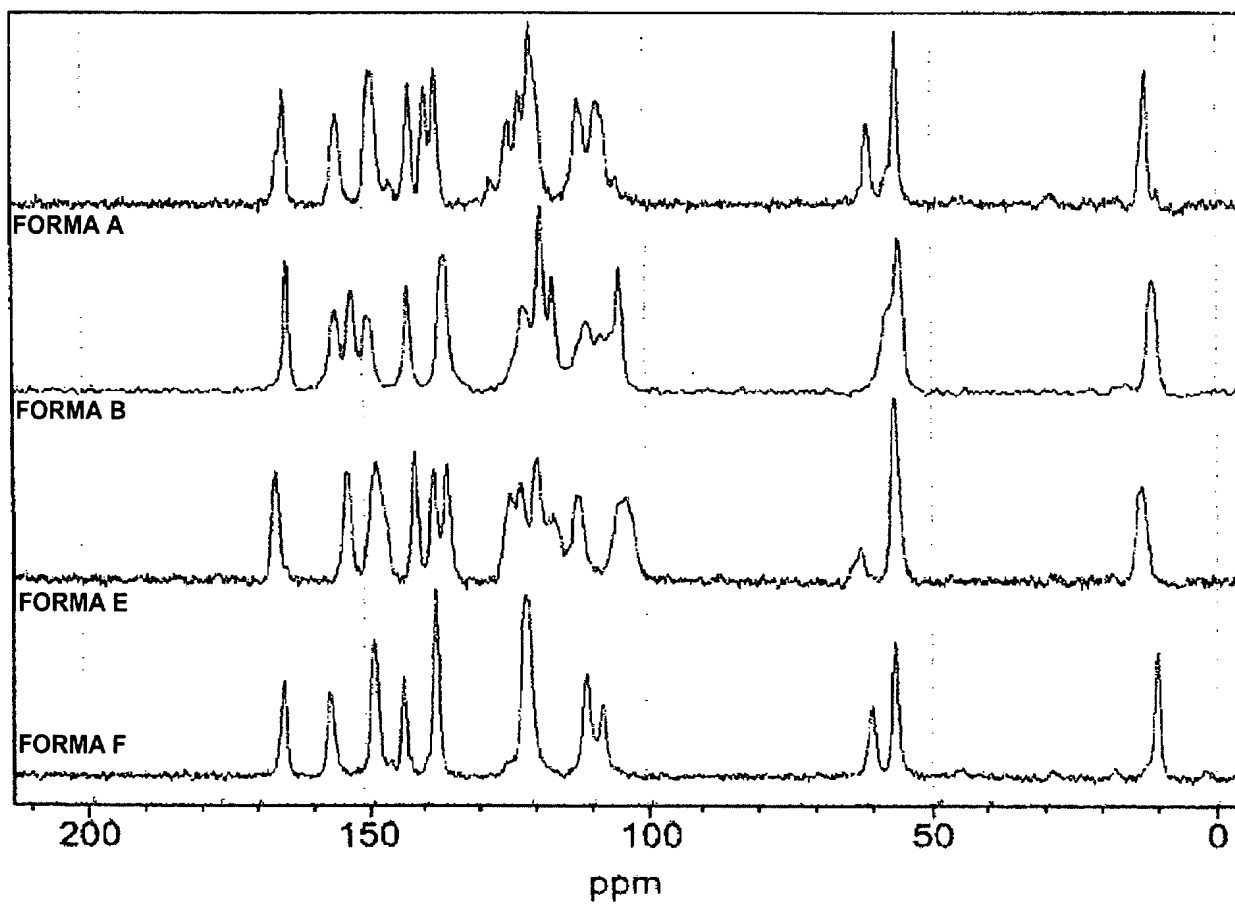
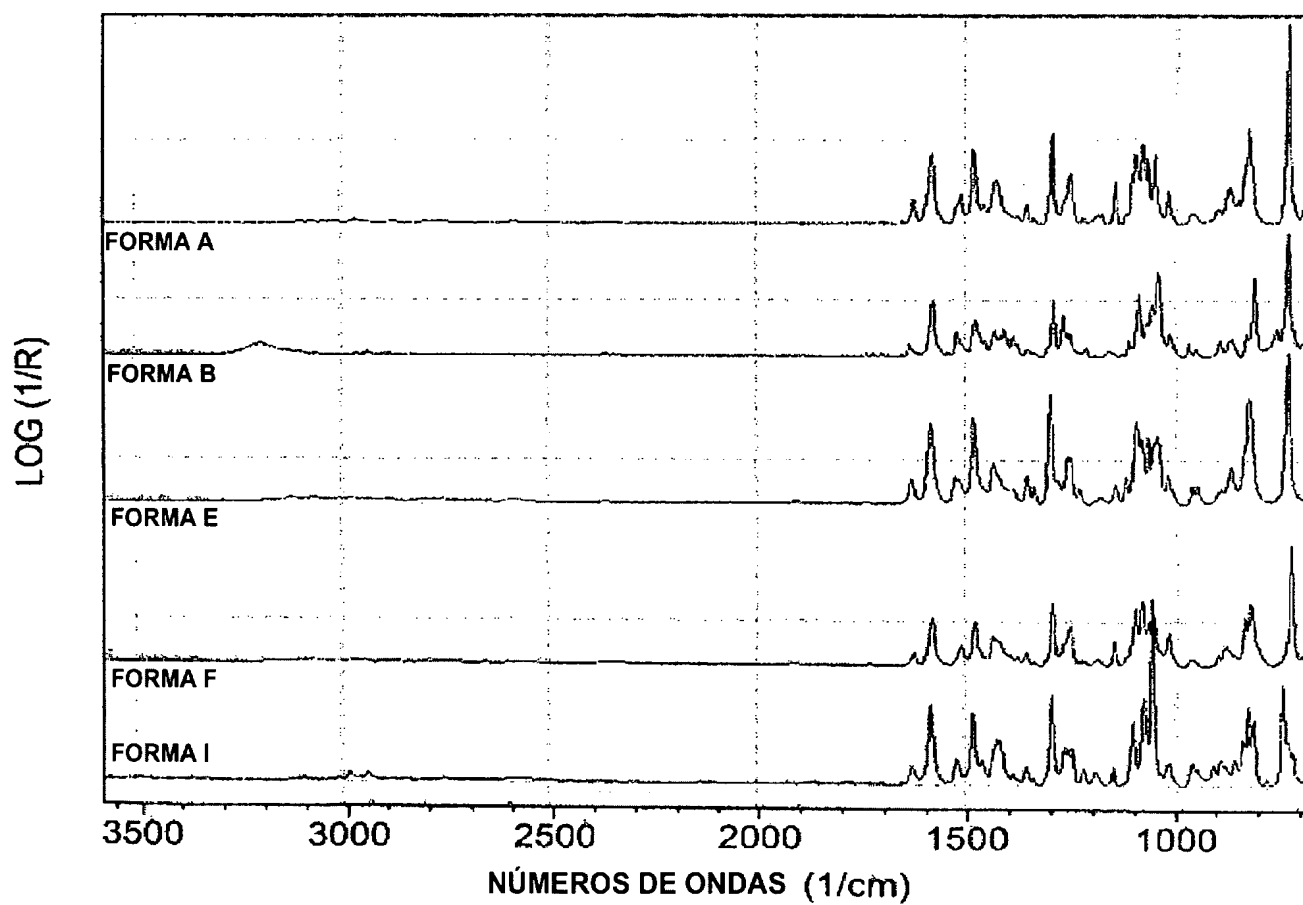
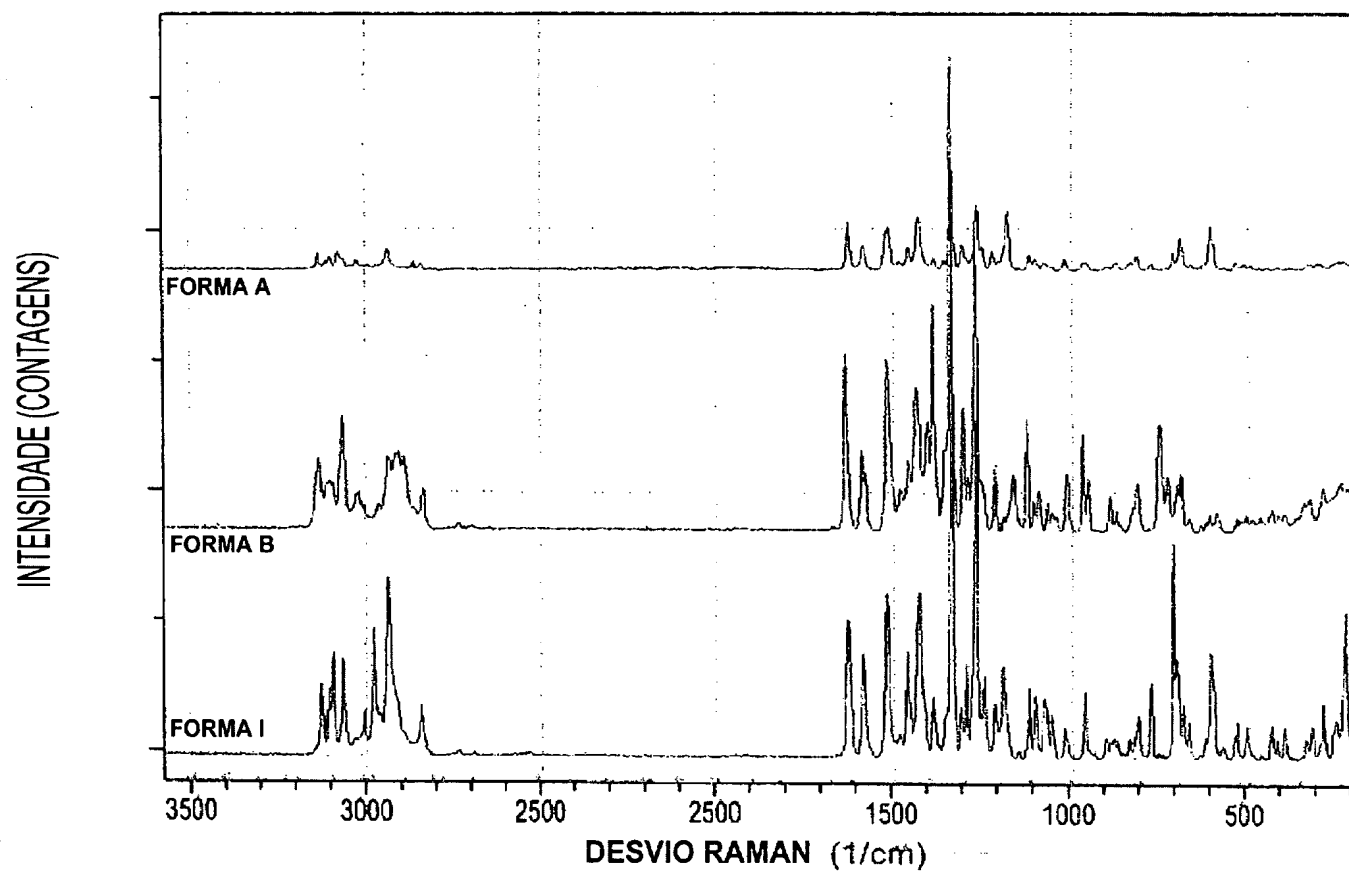


FIG. 2

**FIG. 3**

**FIG. 4**

5/57

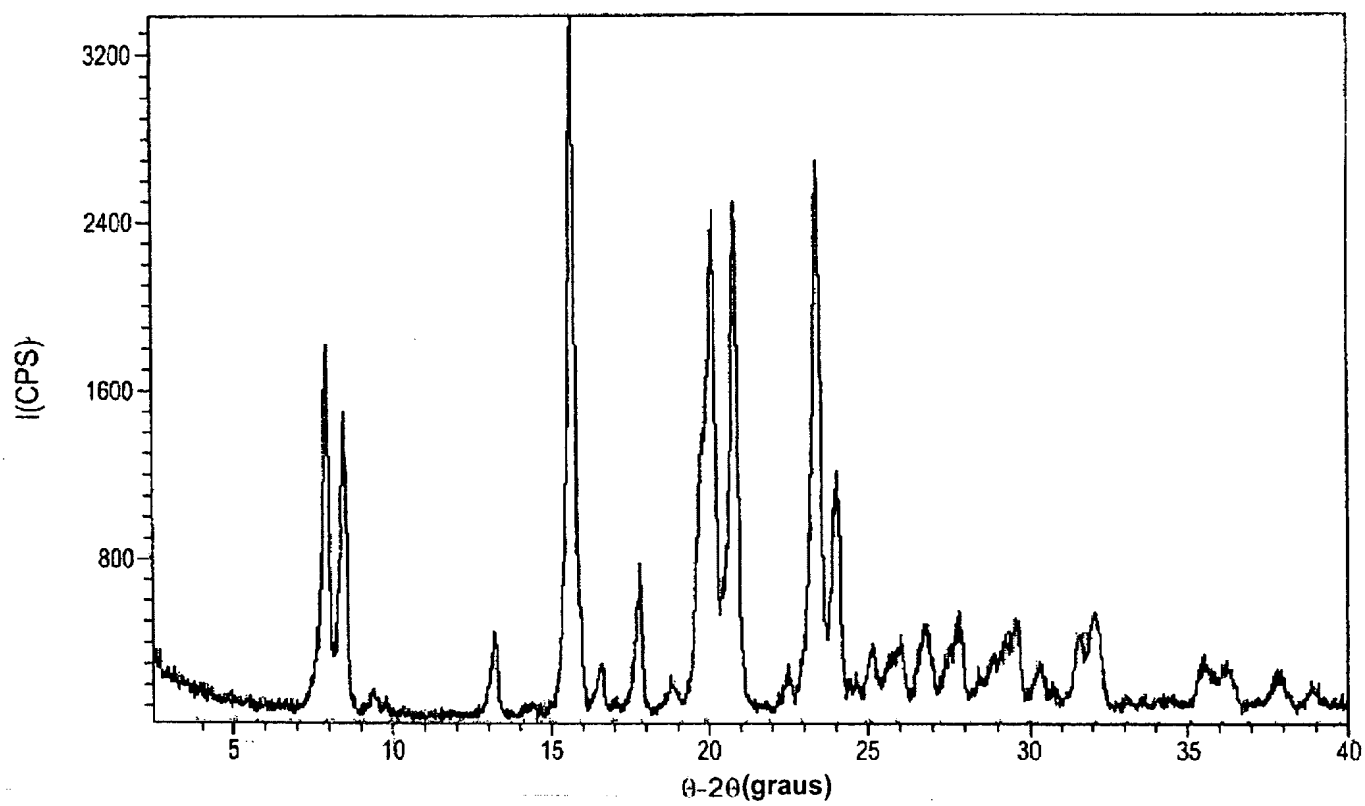


FIG. 5

6/57

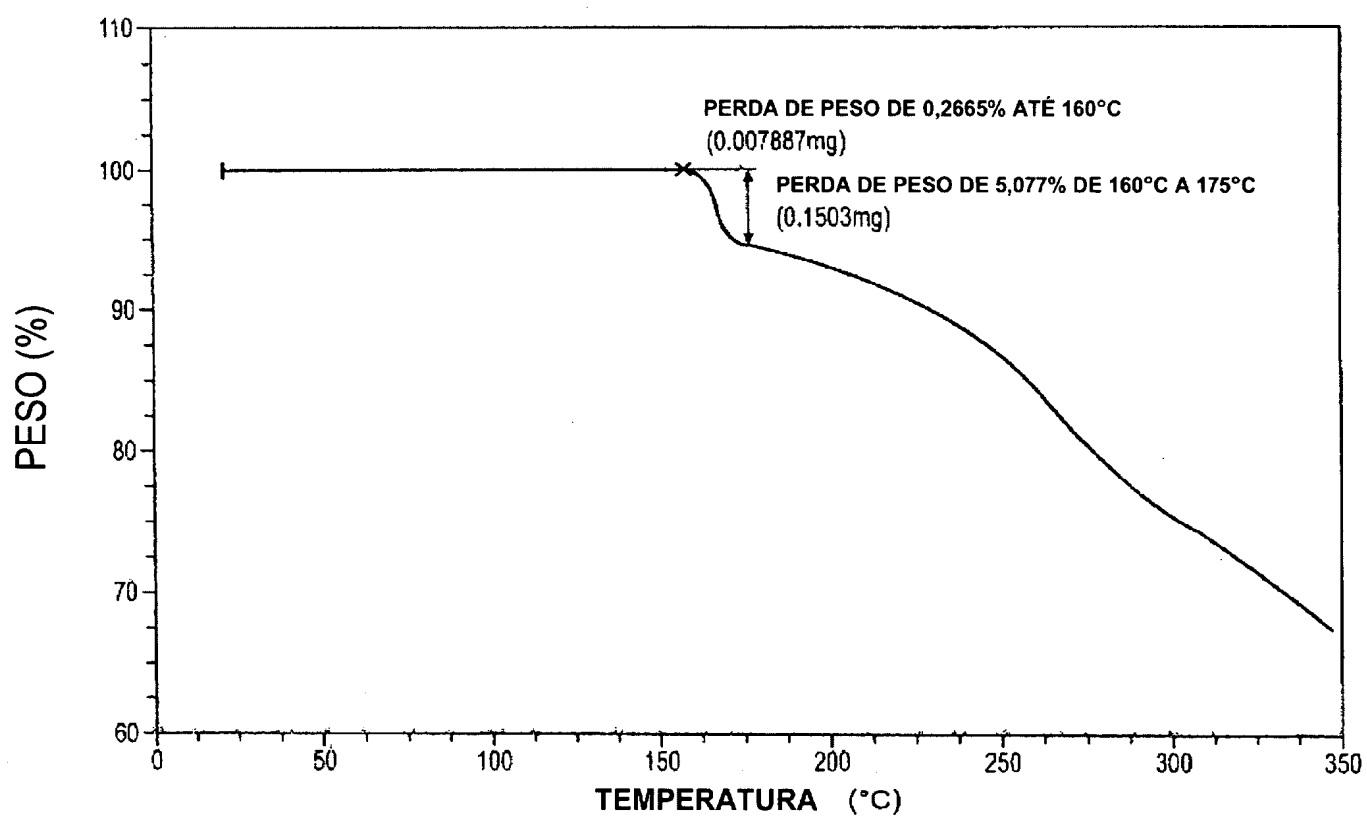


FIG. 6

7/57

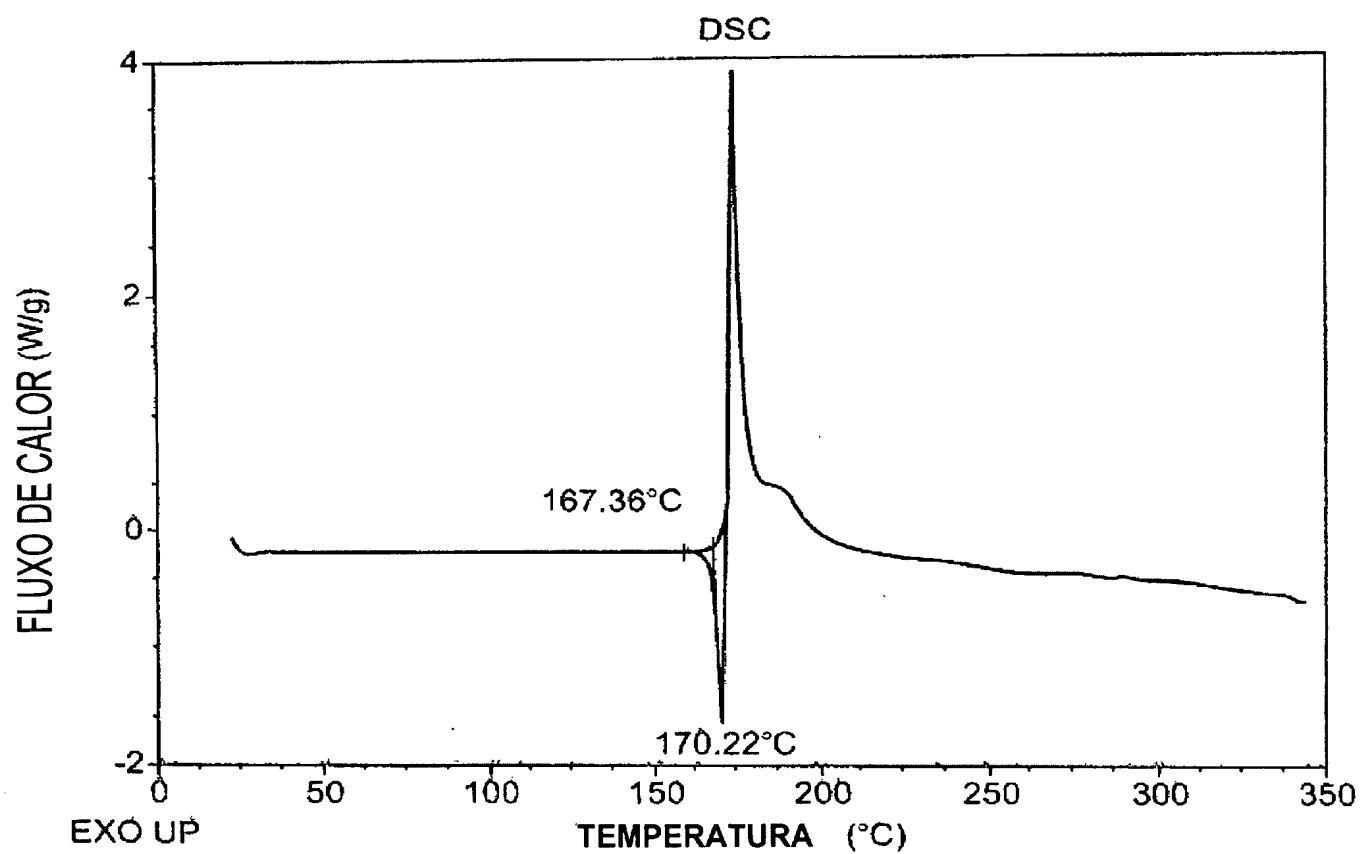


FIG. 7

8/57

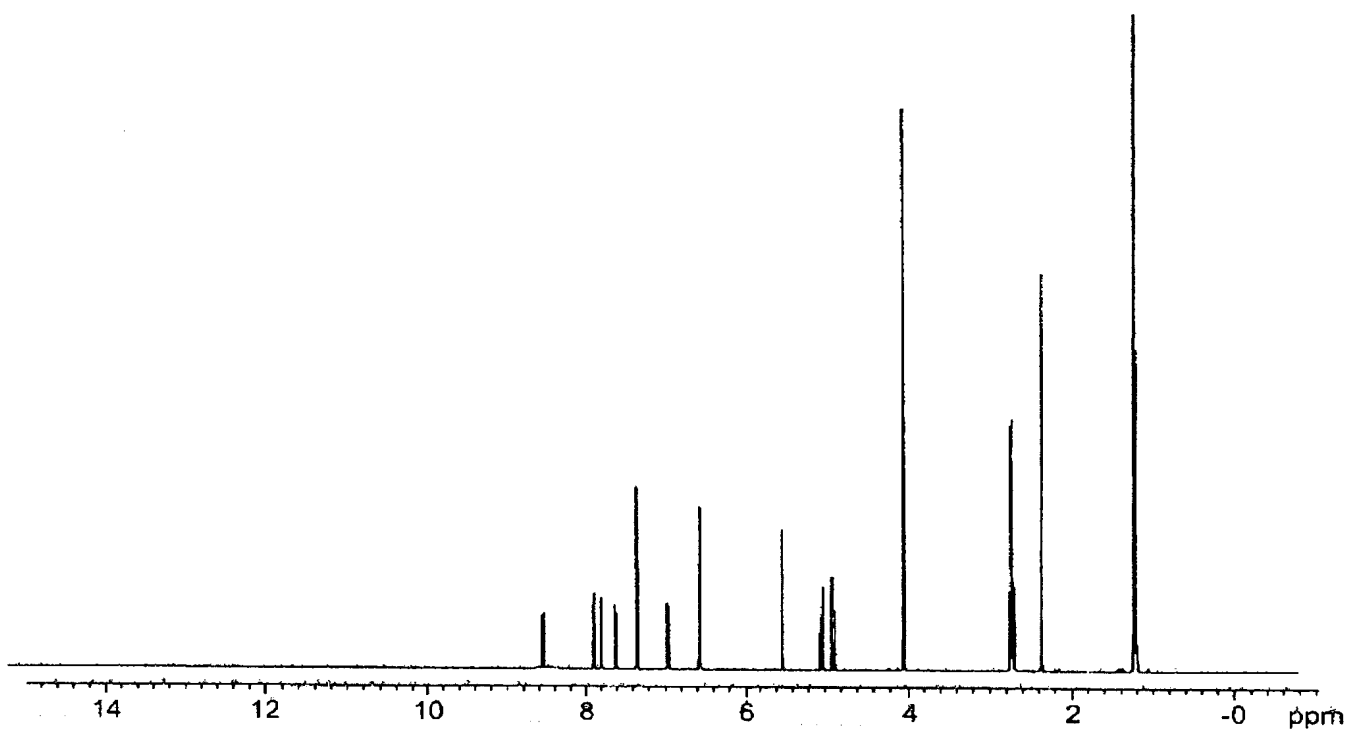


FIG. 8

9/57

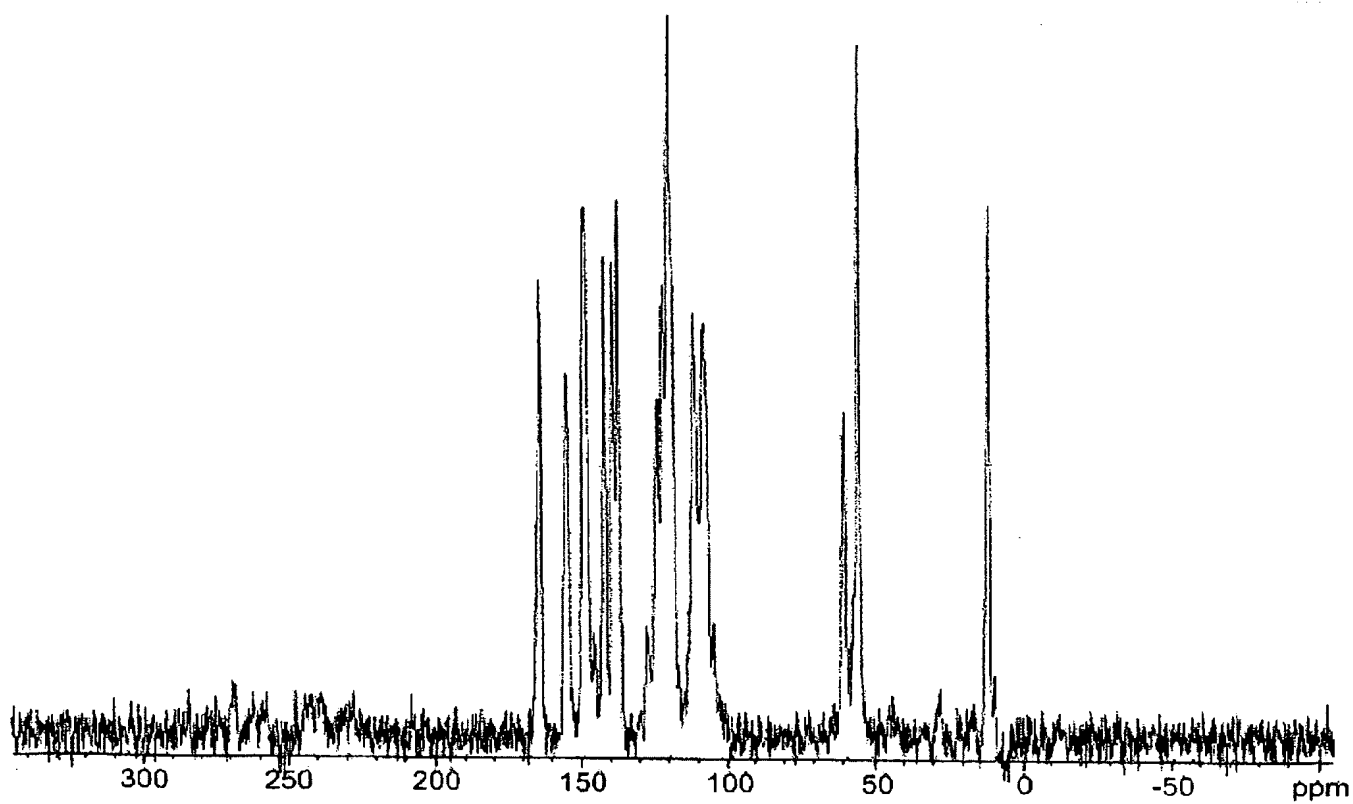


FIG. 9

10/57

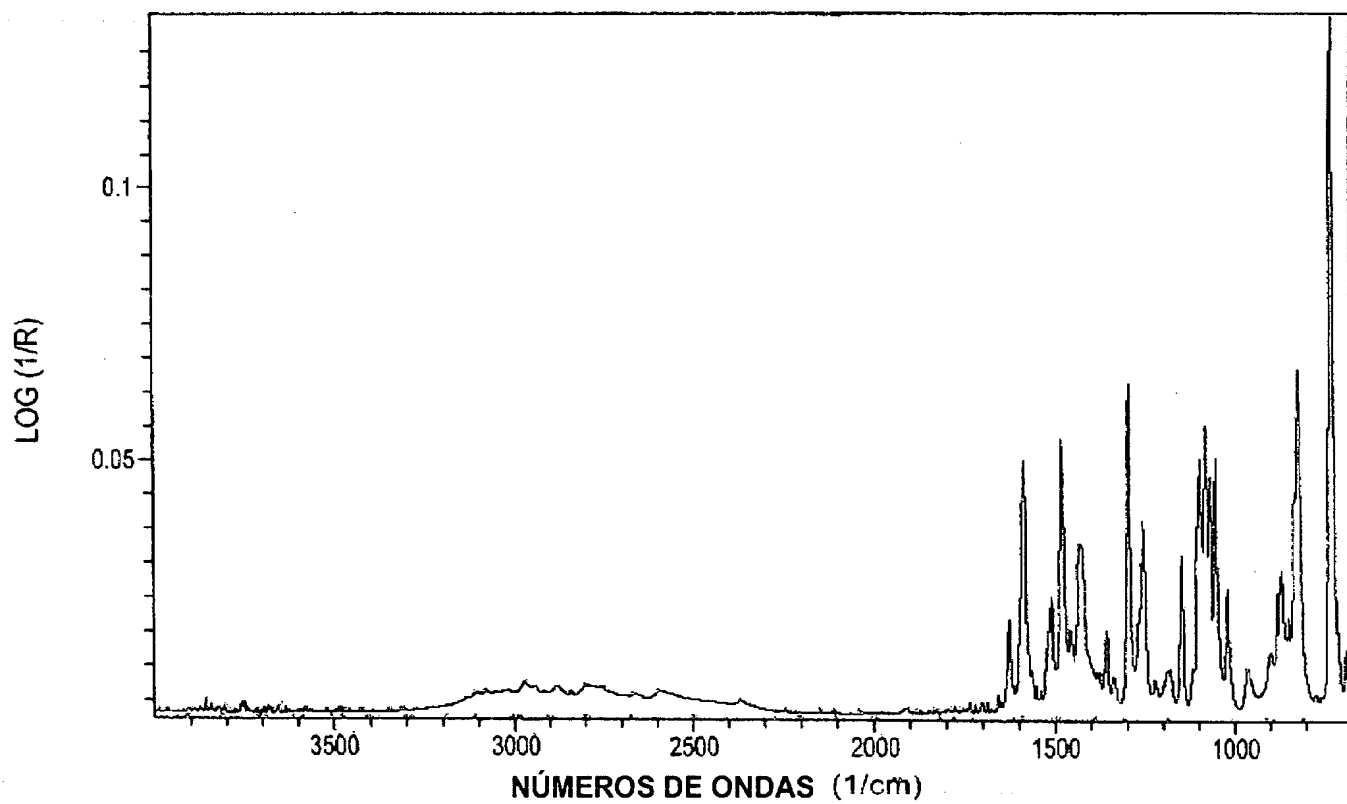


FIG. 10

11/57

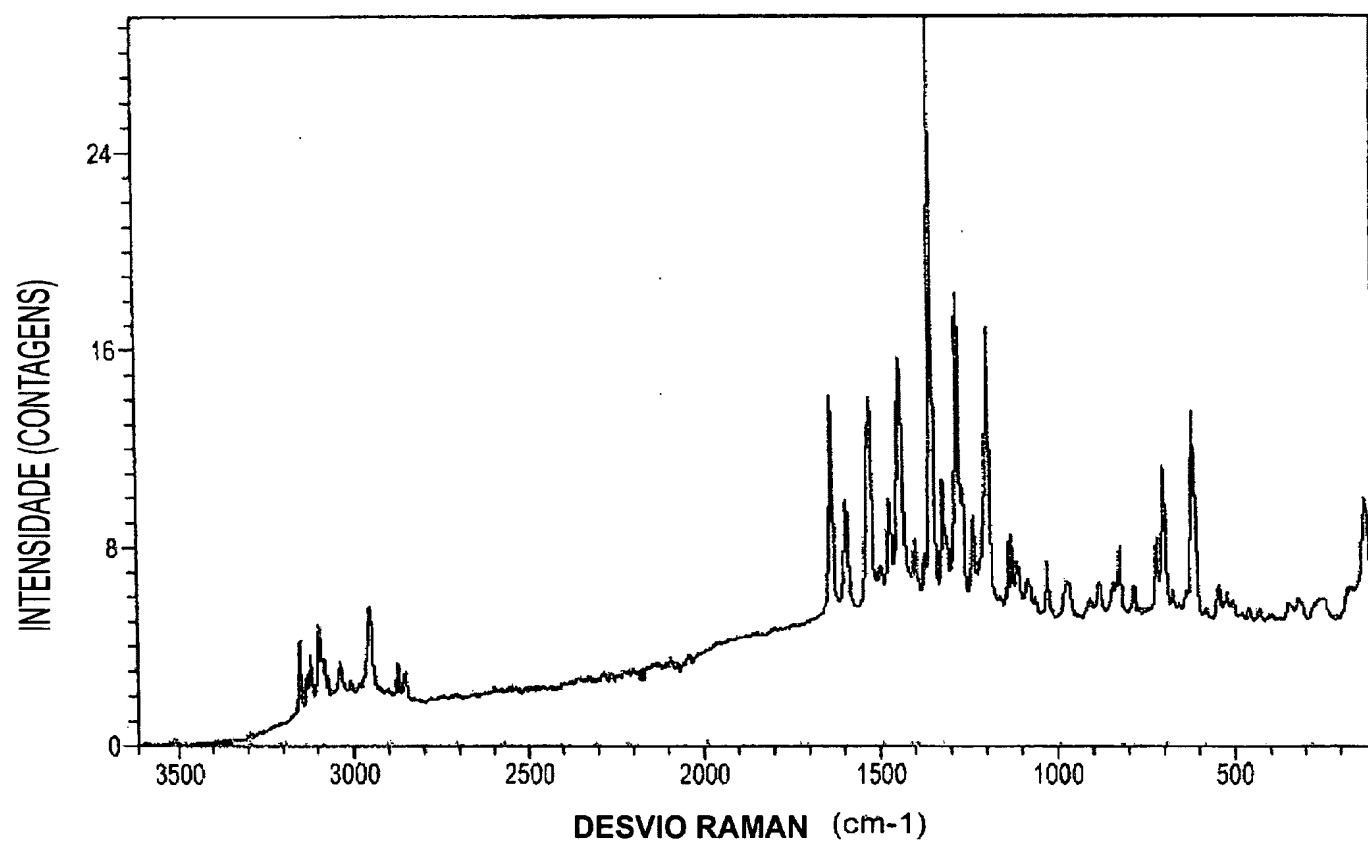


FIG. 11

12/57

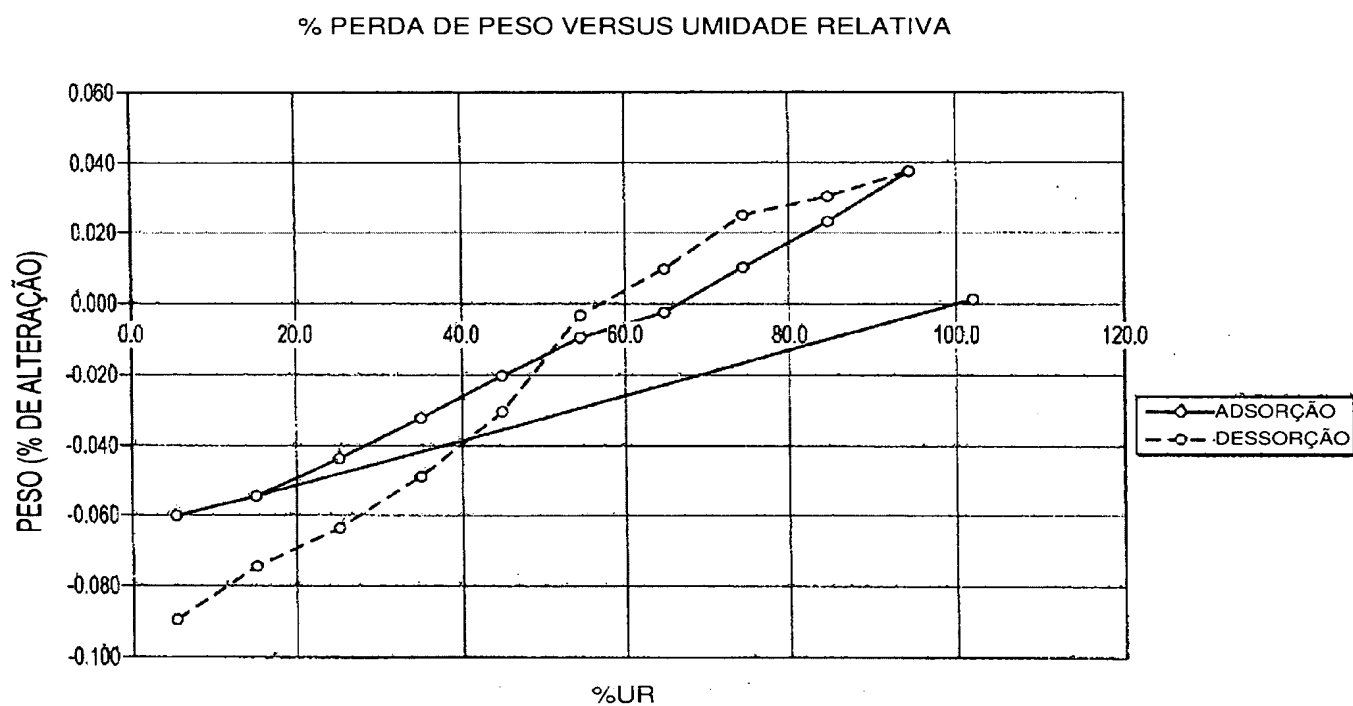


FIG. 12

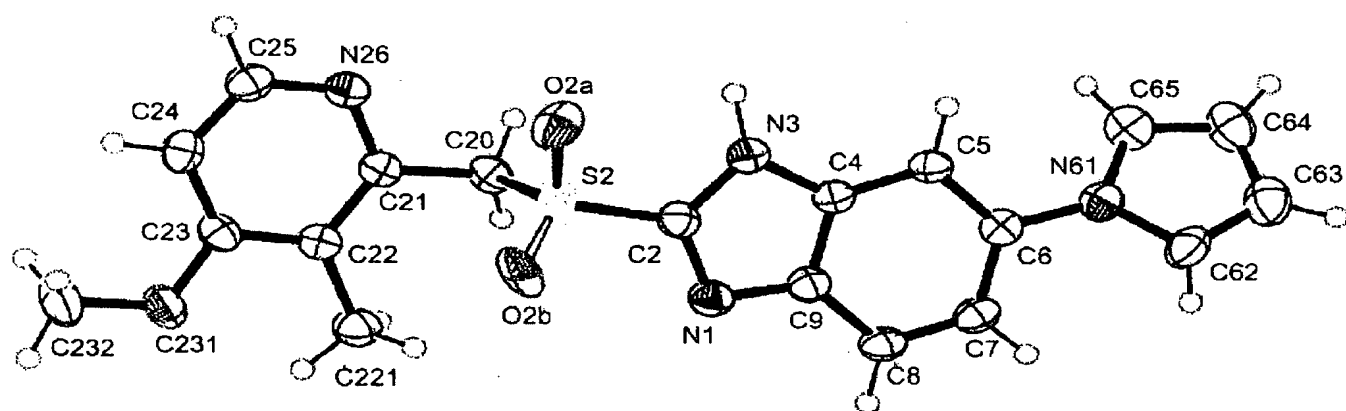


FIG. 13

14/57

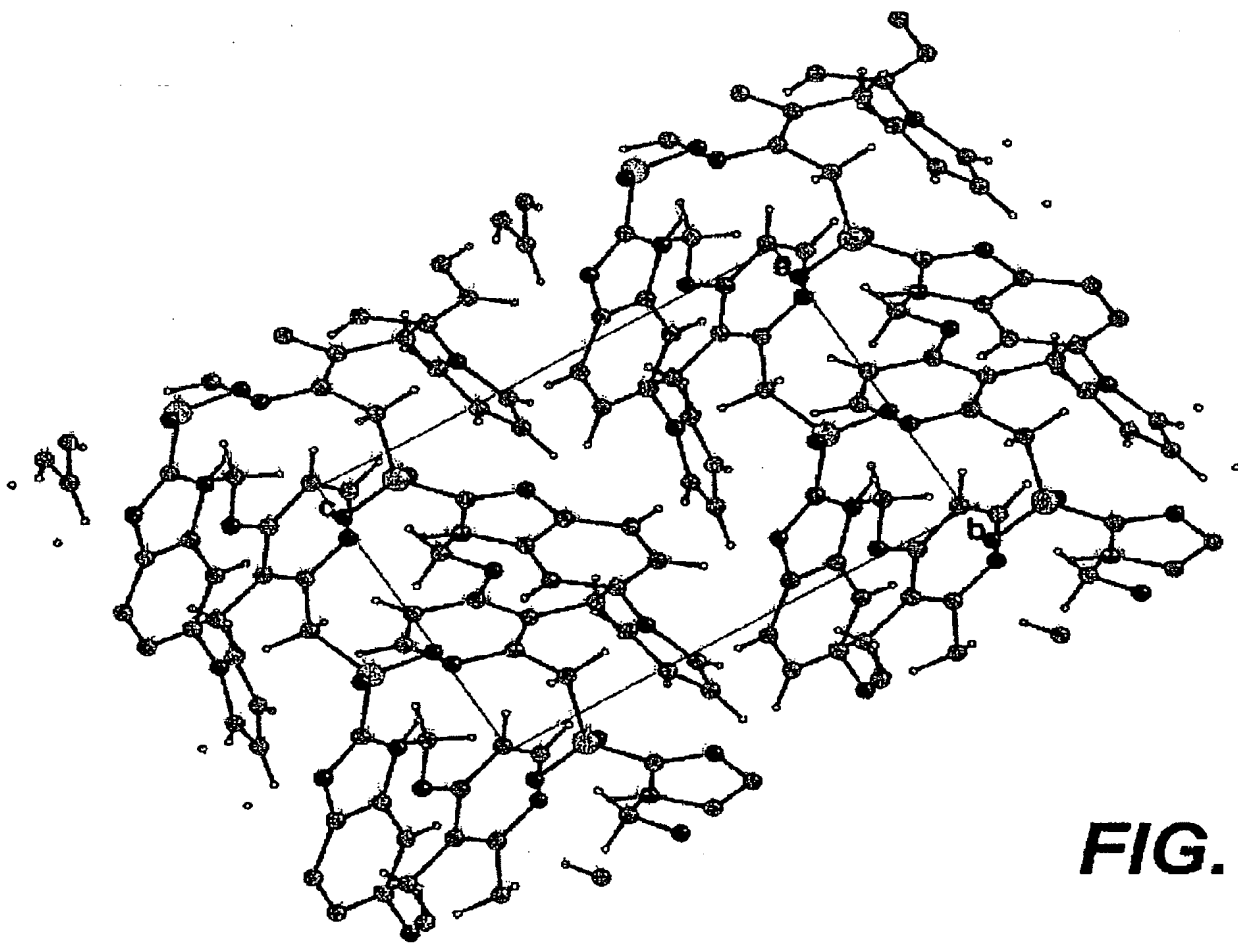


FIG. 14

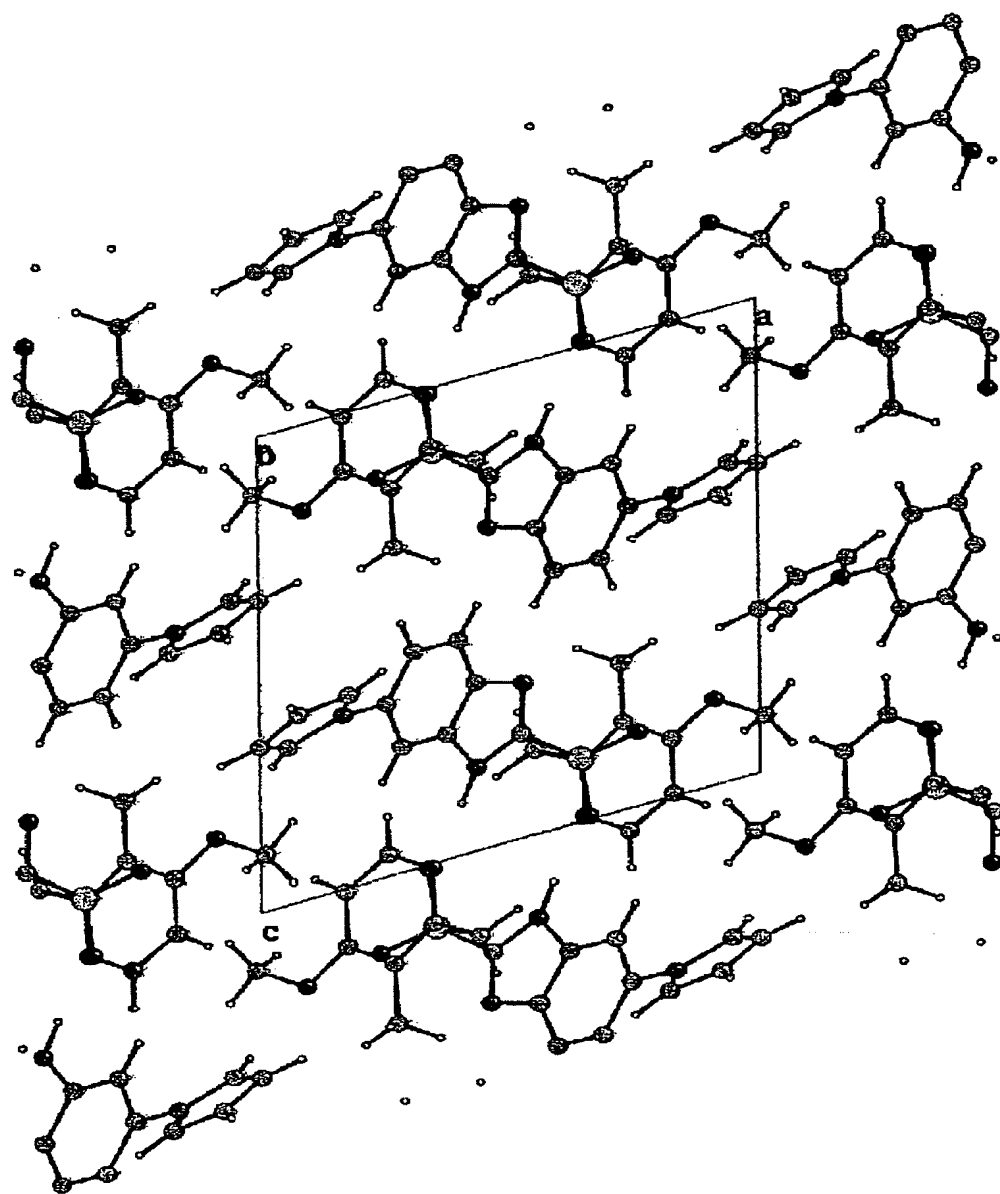


FIG. 15

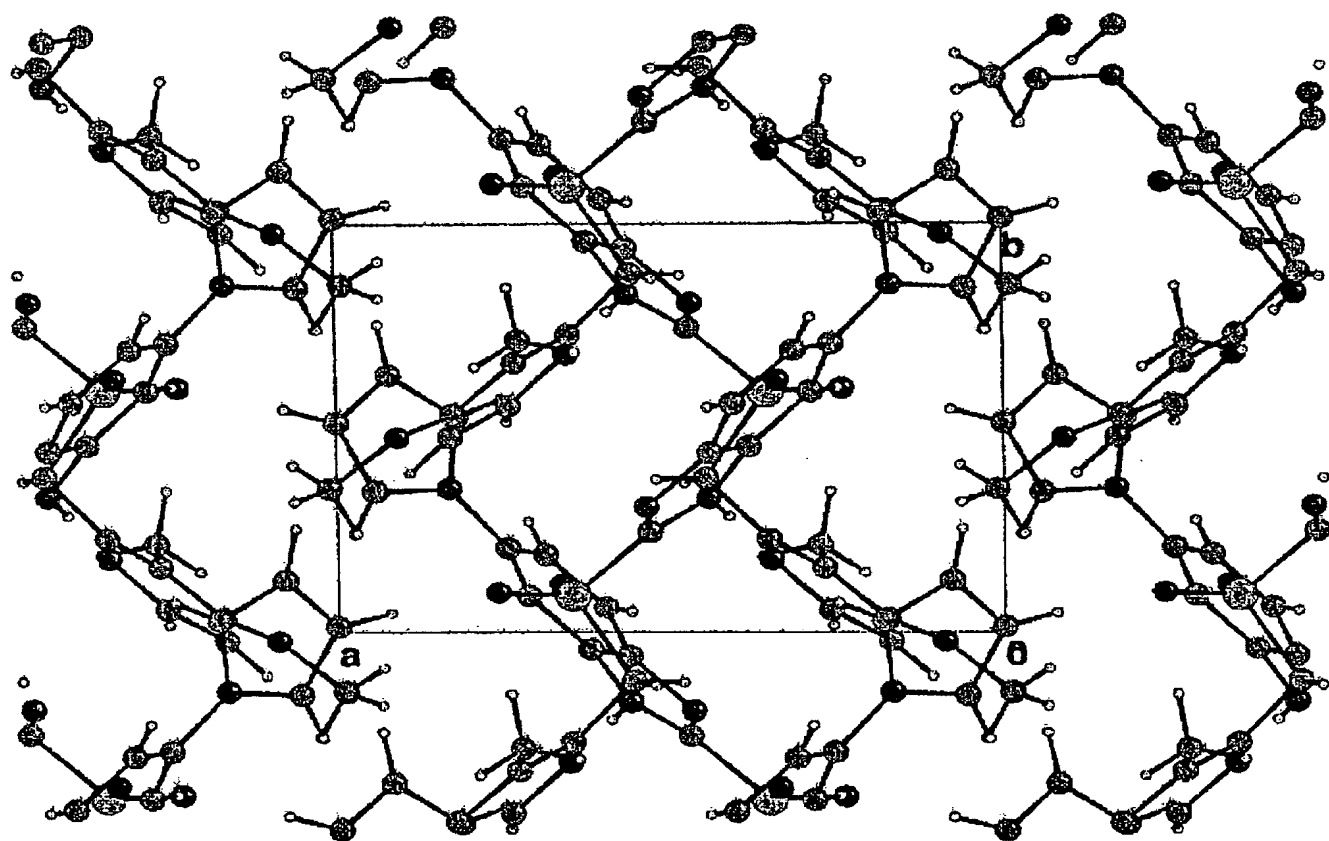


FIG. 16

17/57

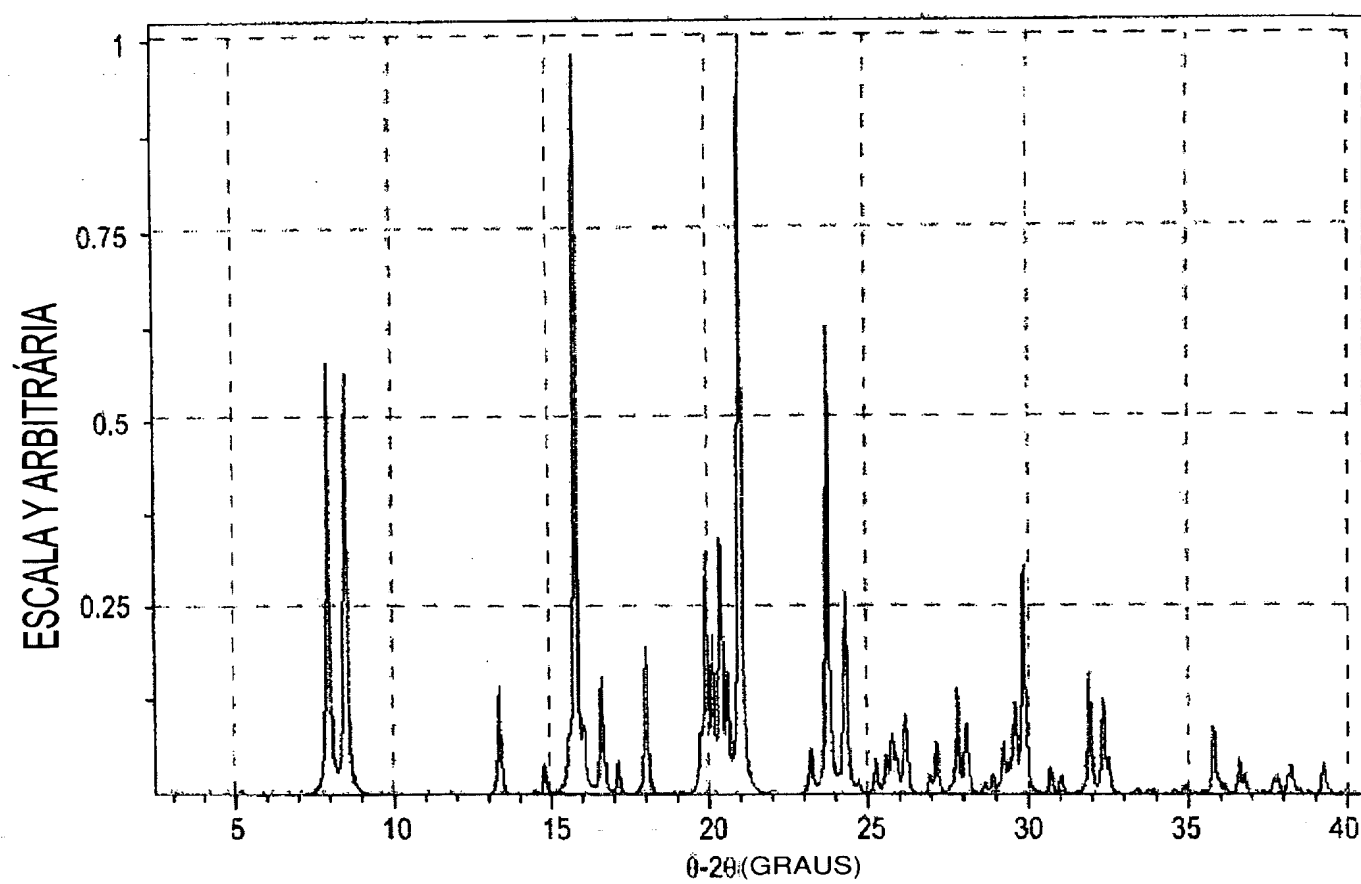


FIG. 17

18/57

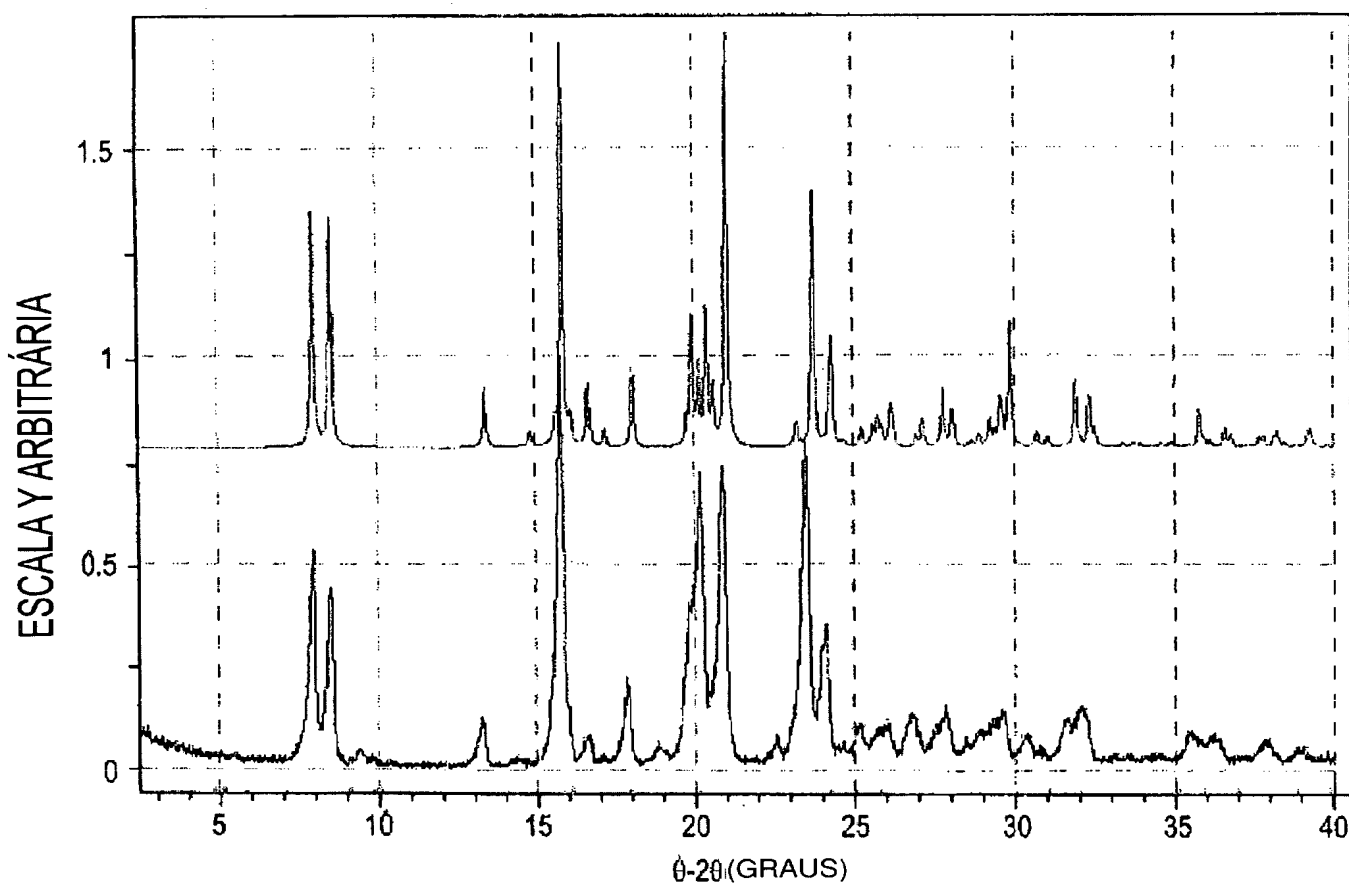


FIG. 18

19/57

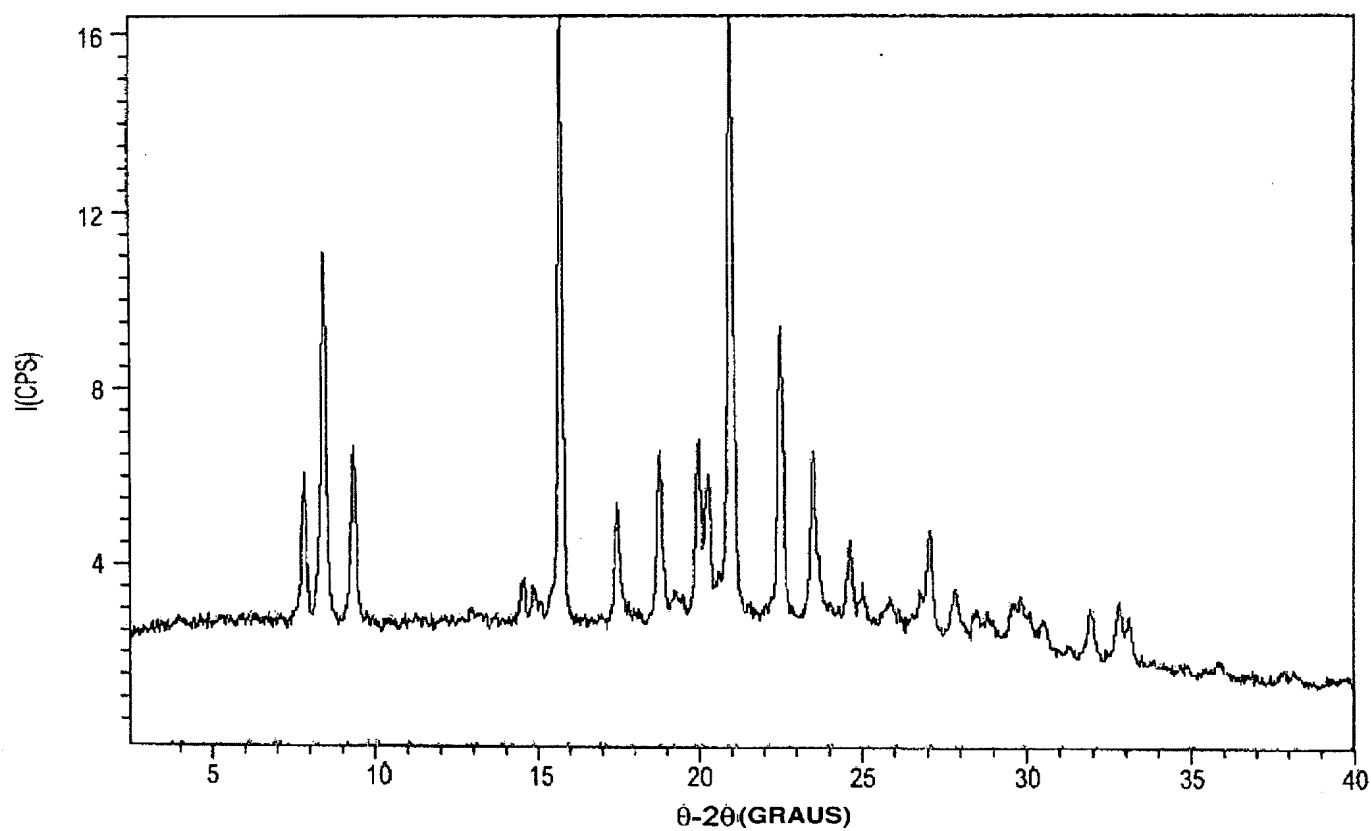


FIG. 19

20/57

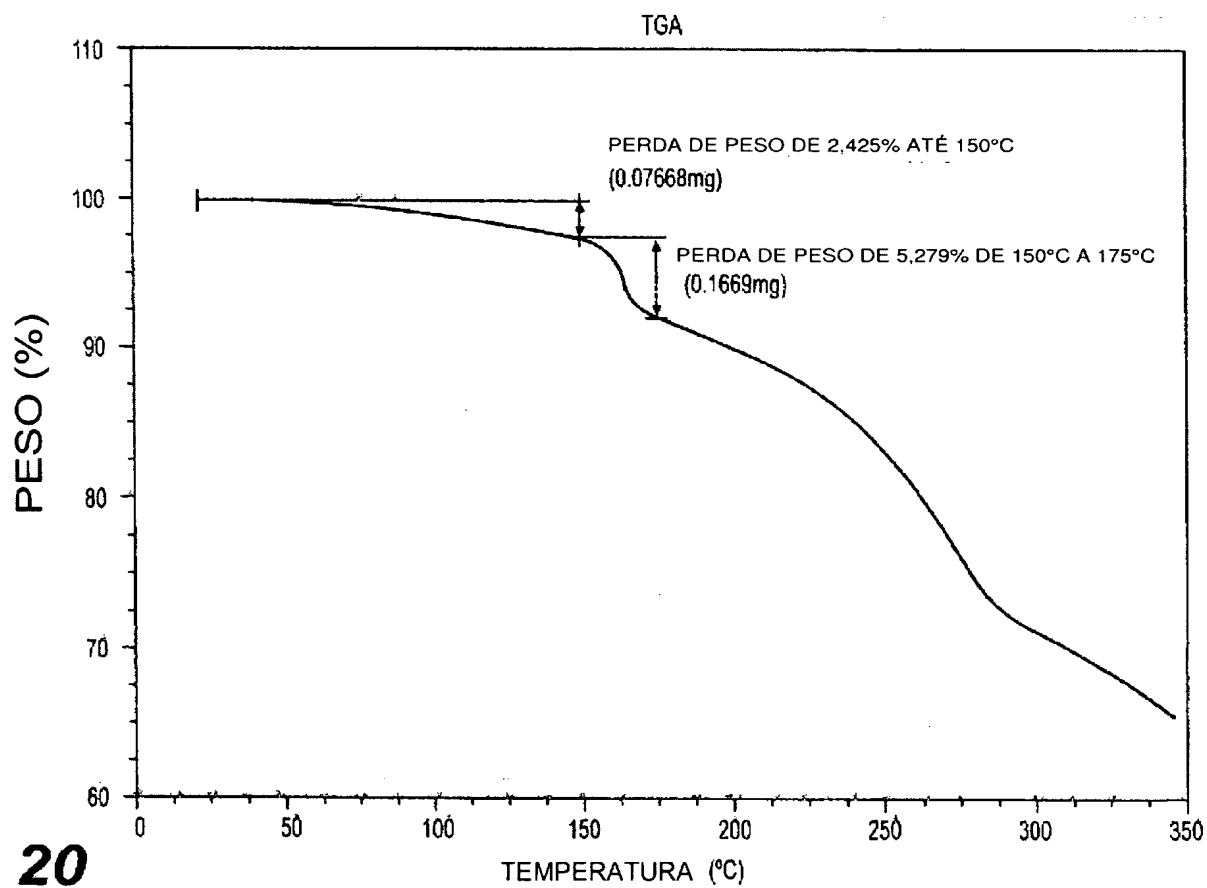


FIG. 20

21/57

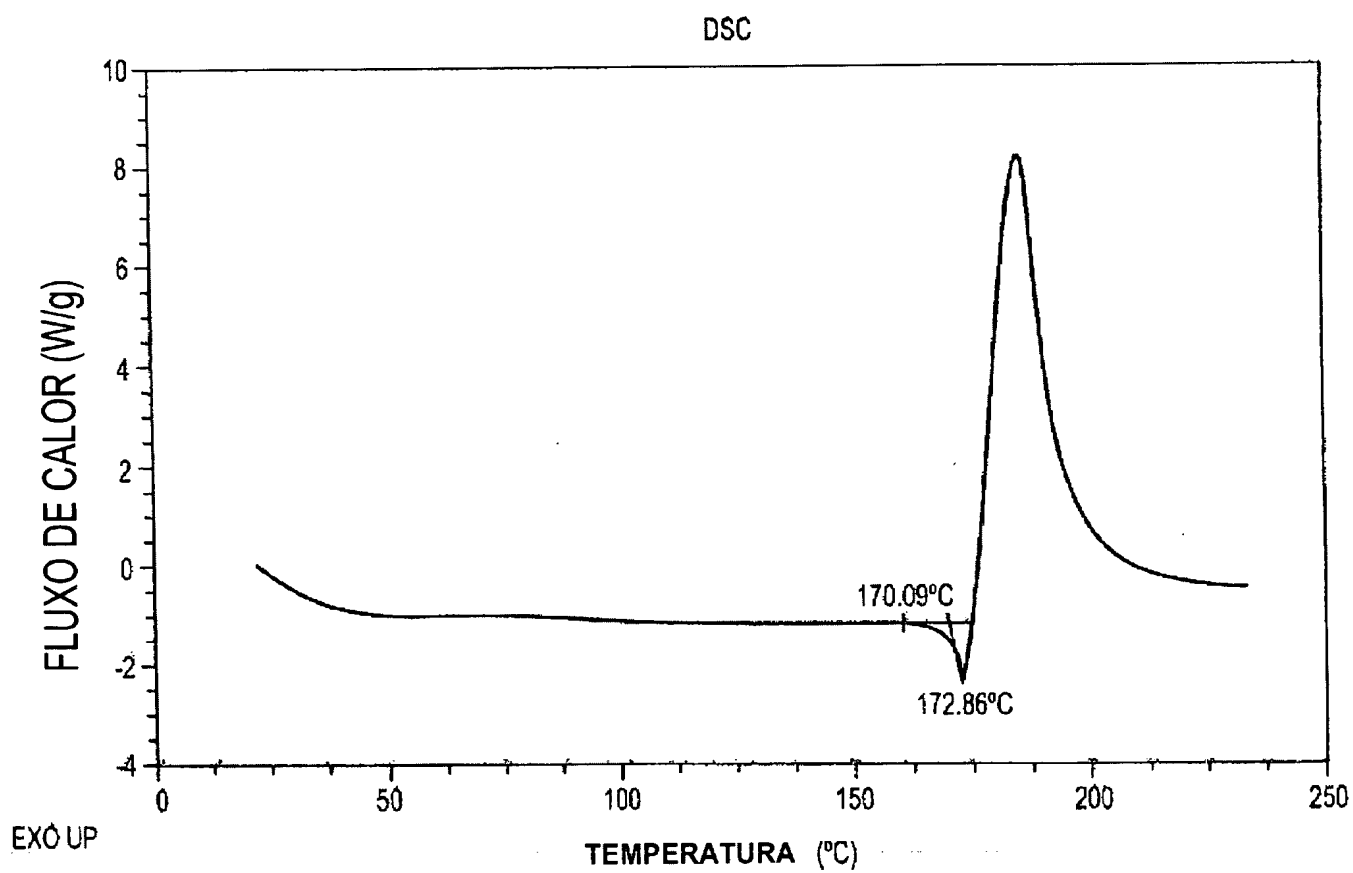


FIG. 21

22/57

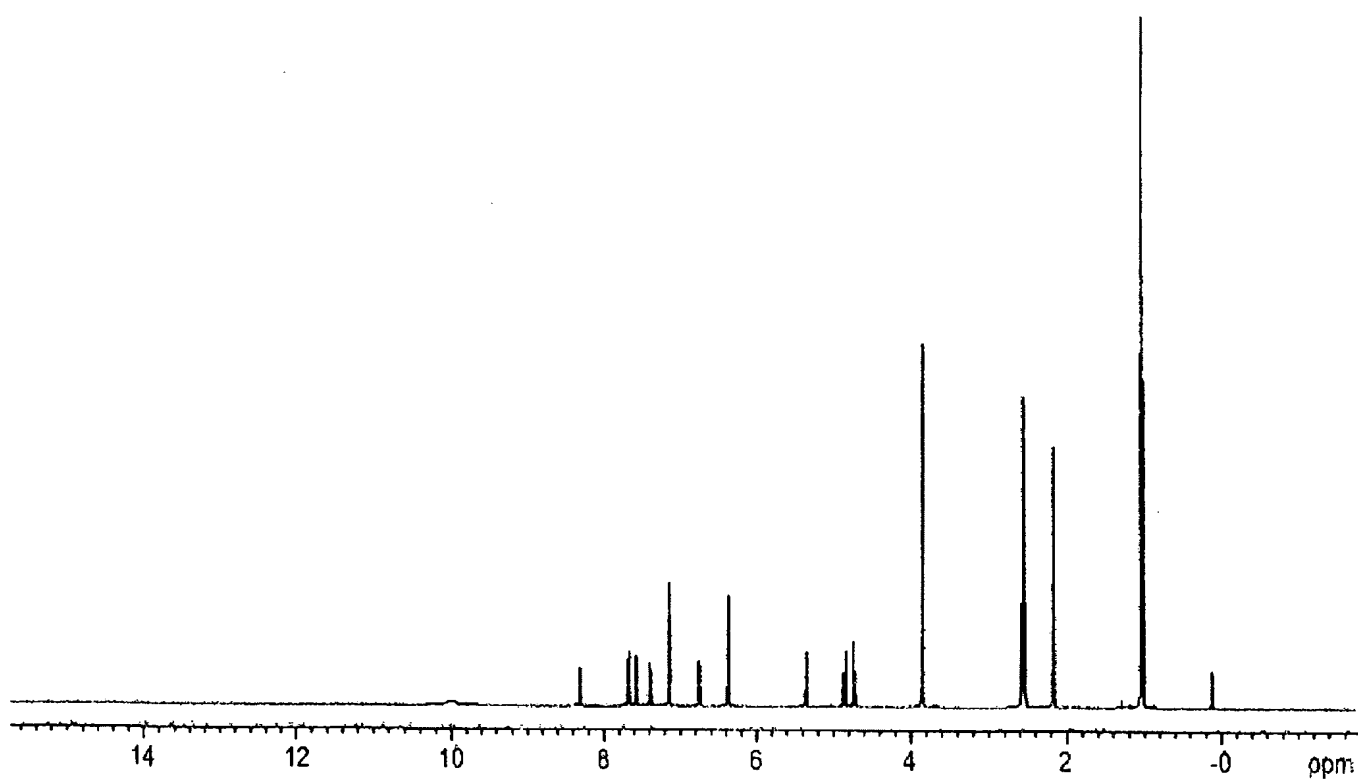


FIG. 22

23/57

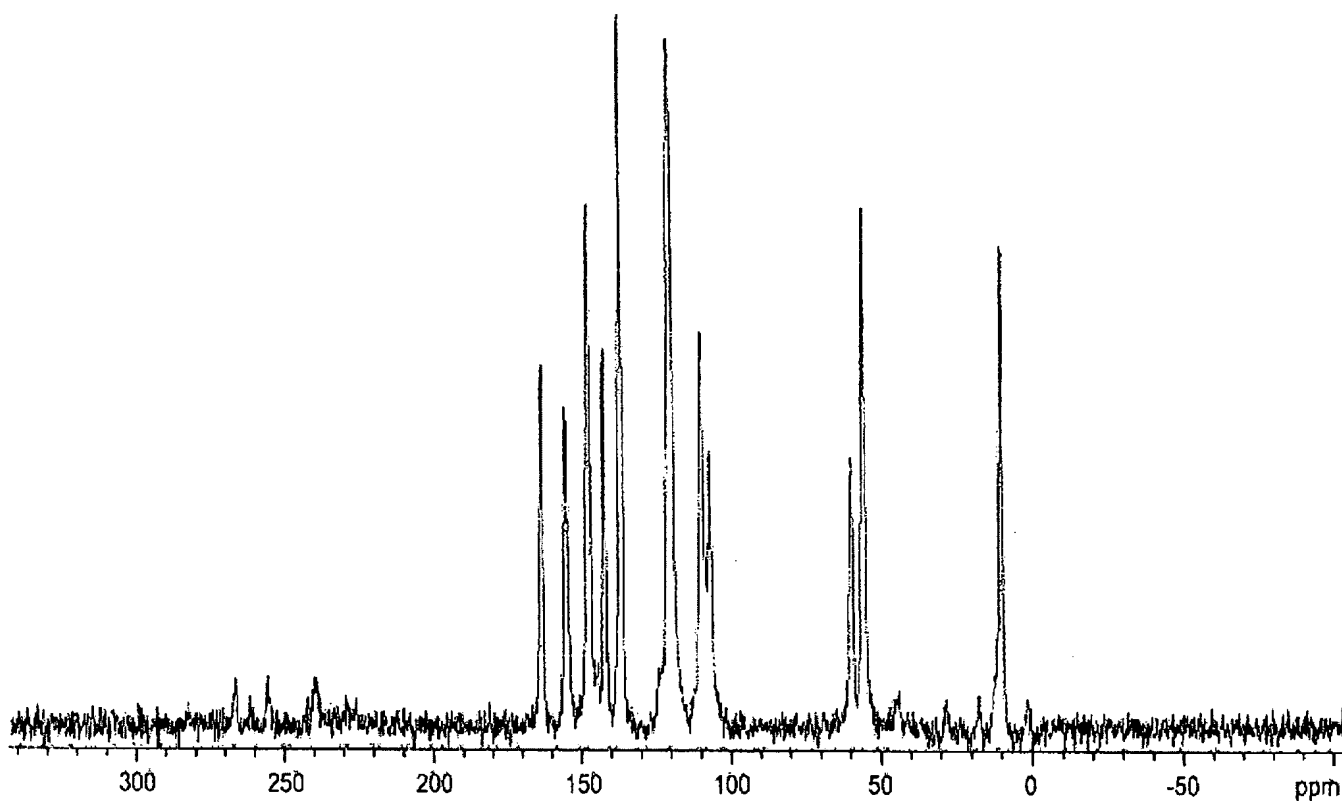


FIG. 23

24/57

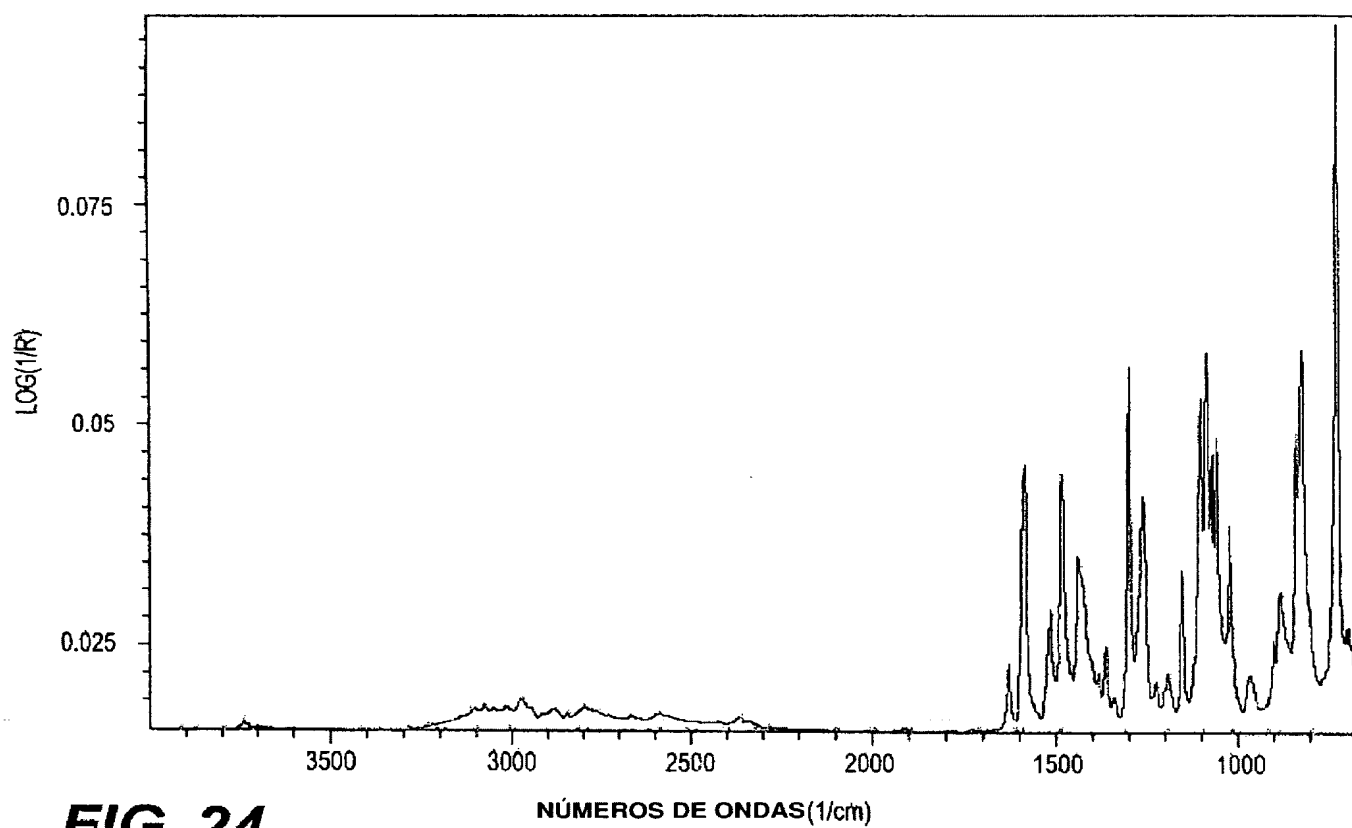


FIG. 24

25/57

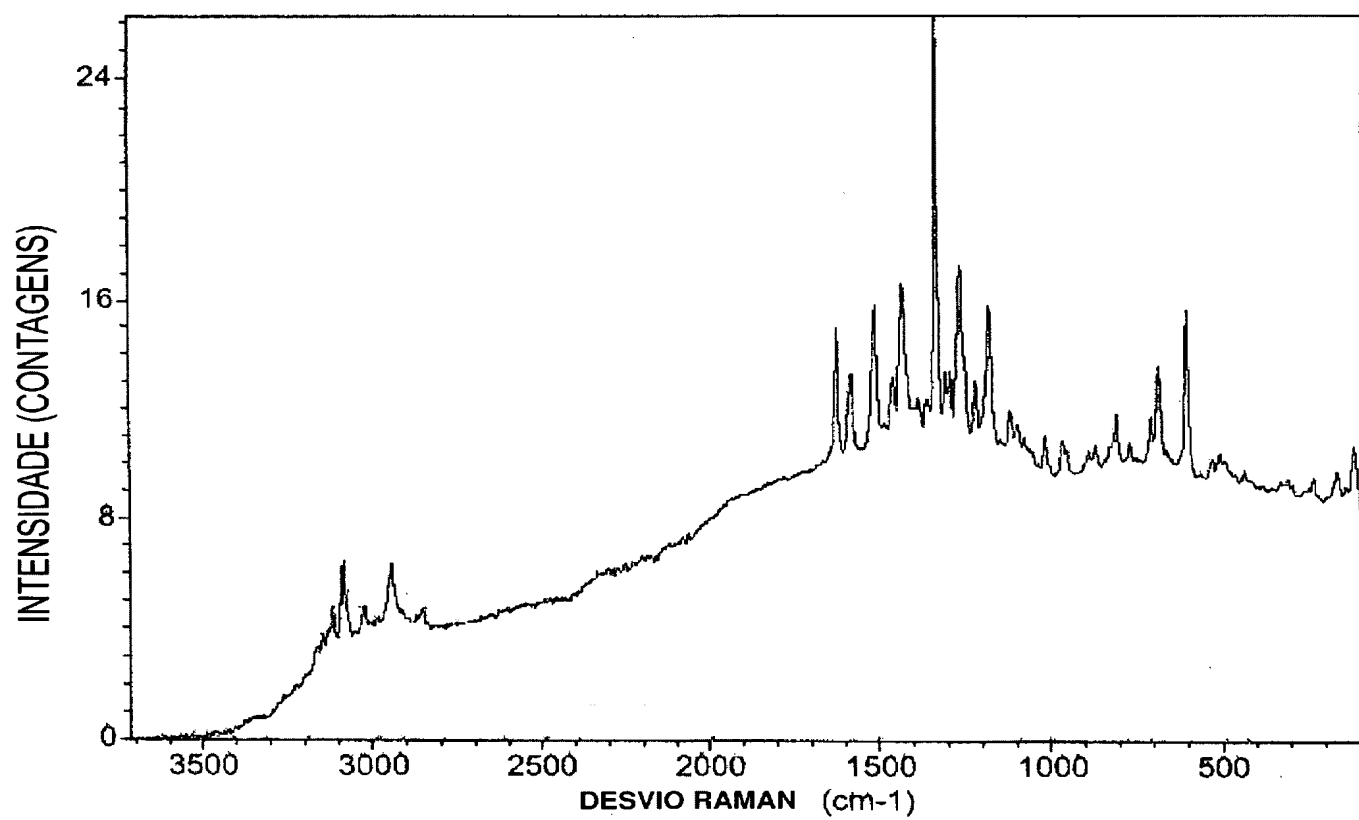
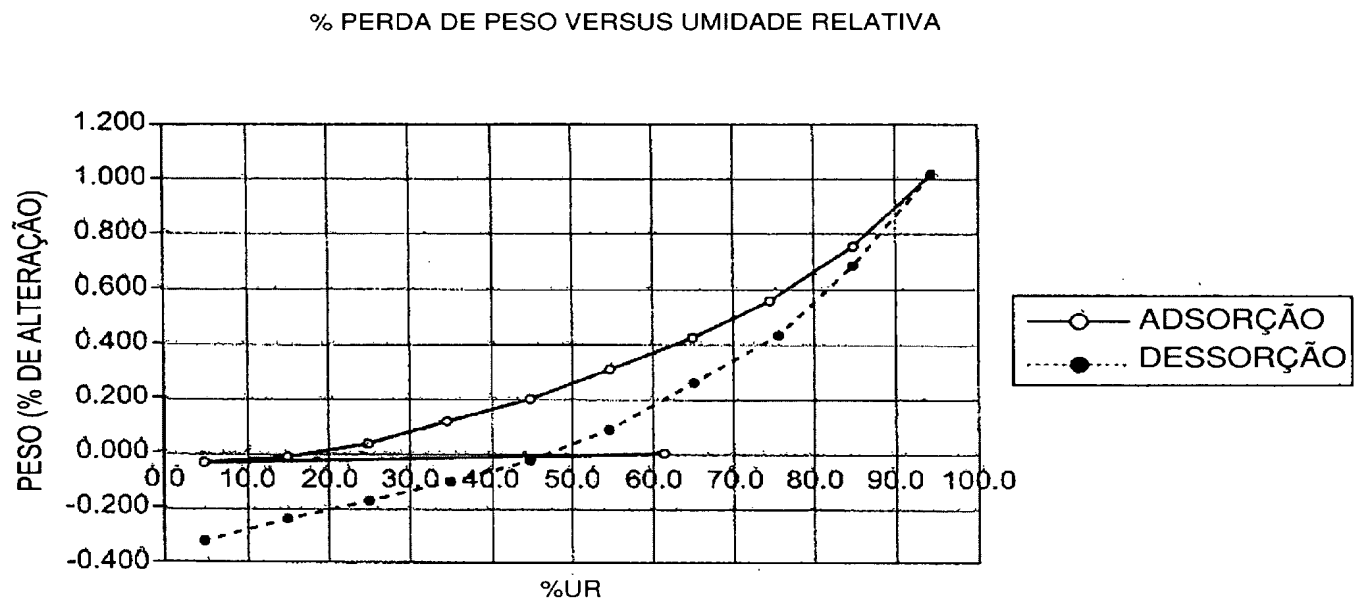


FIG. 25

**FIG. 26**

27/57

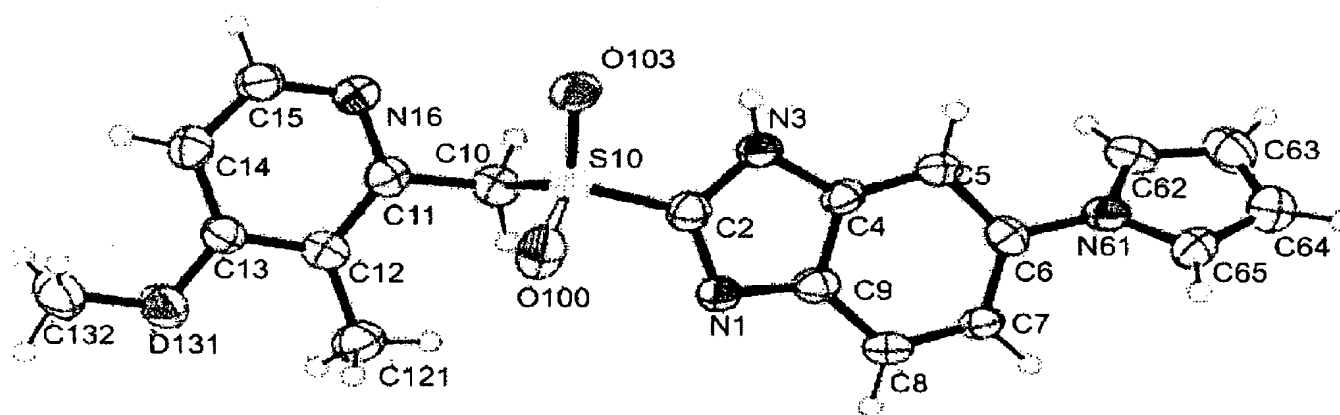


FIG. 27

28/57

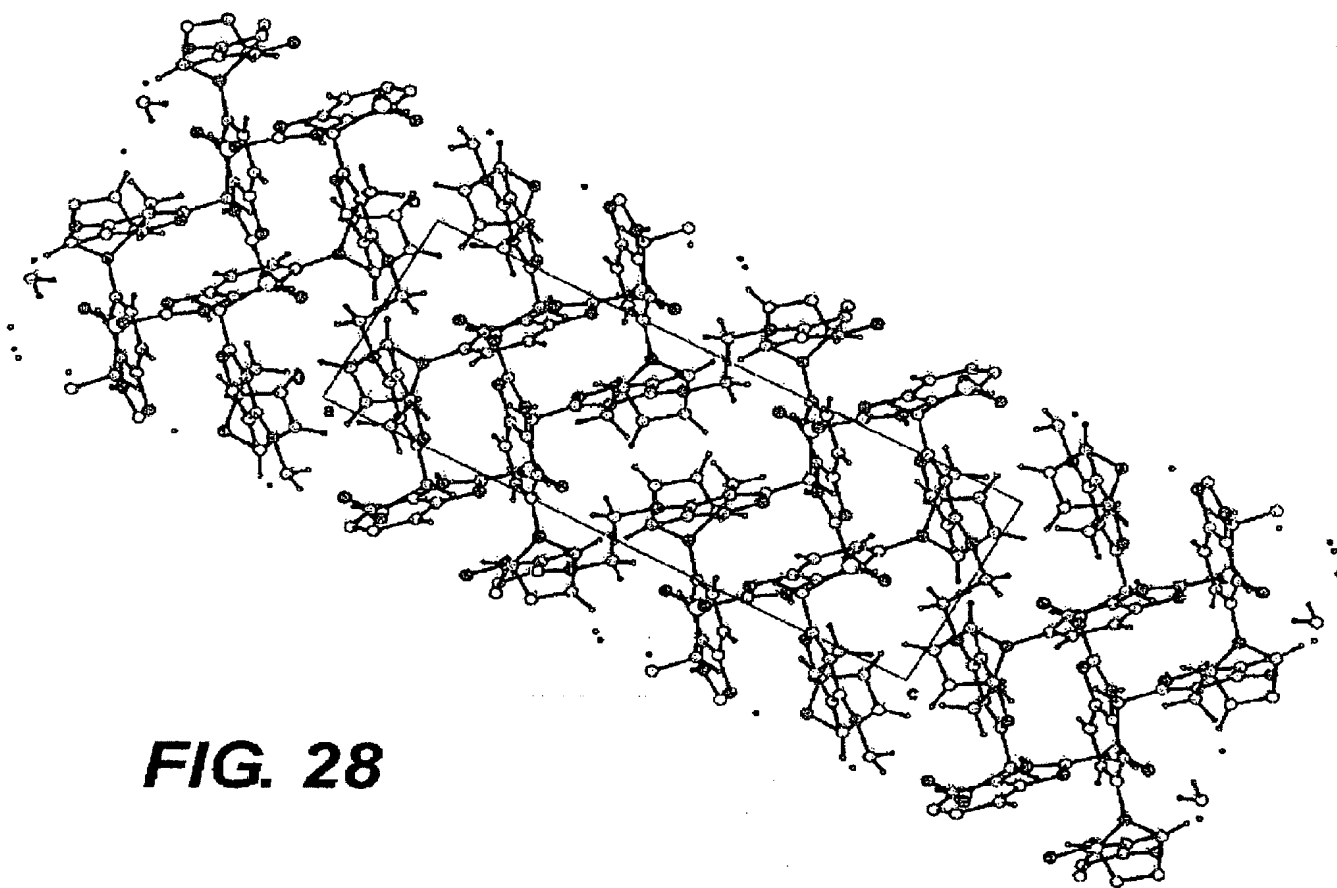


FIG. 28

29/57

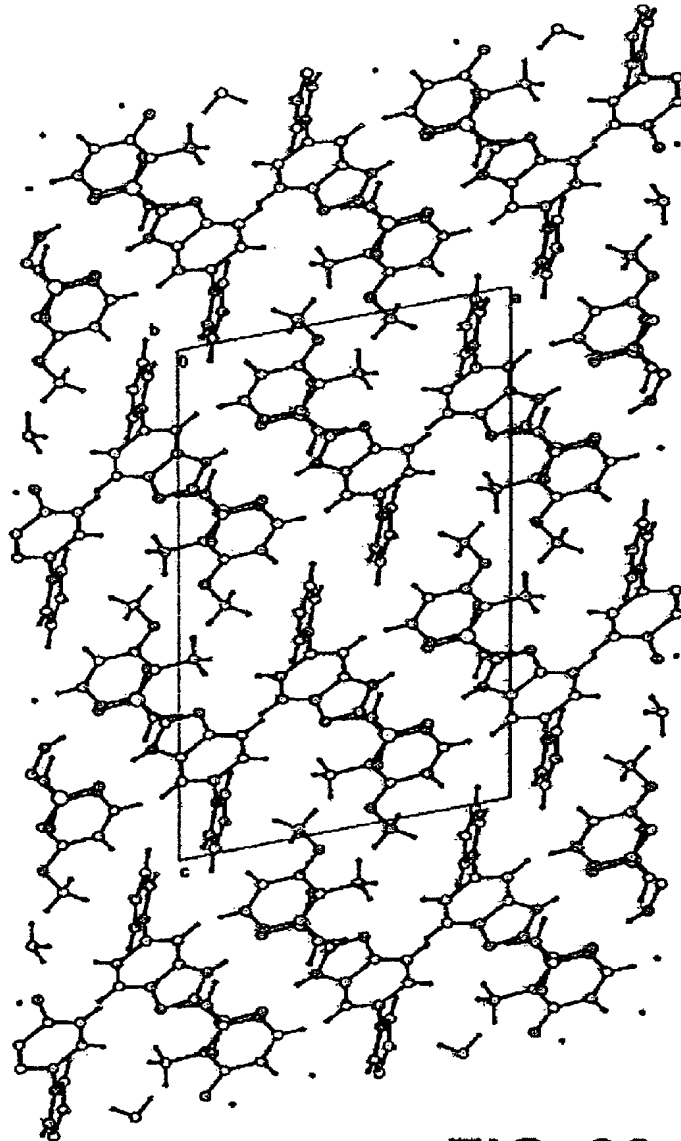


FIG. 29

30/57

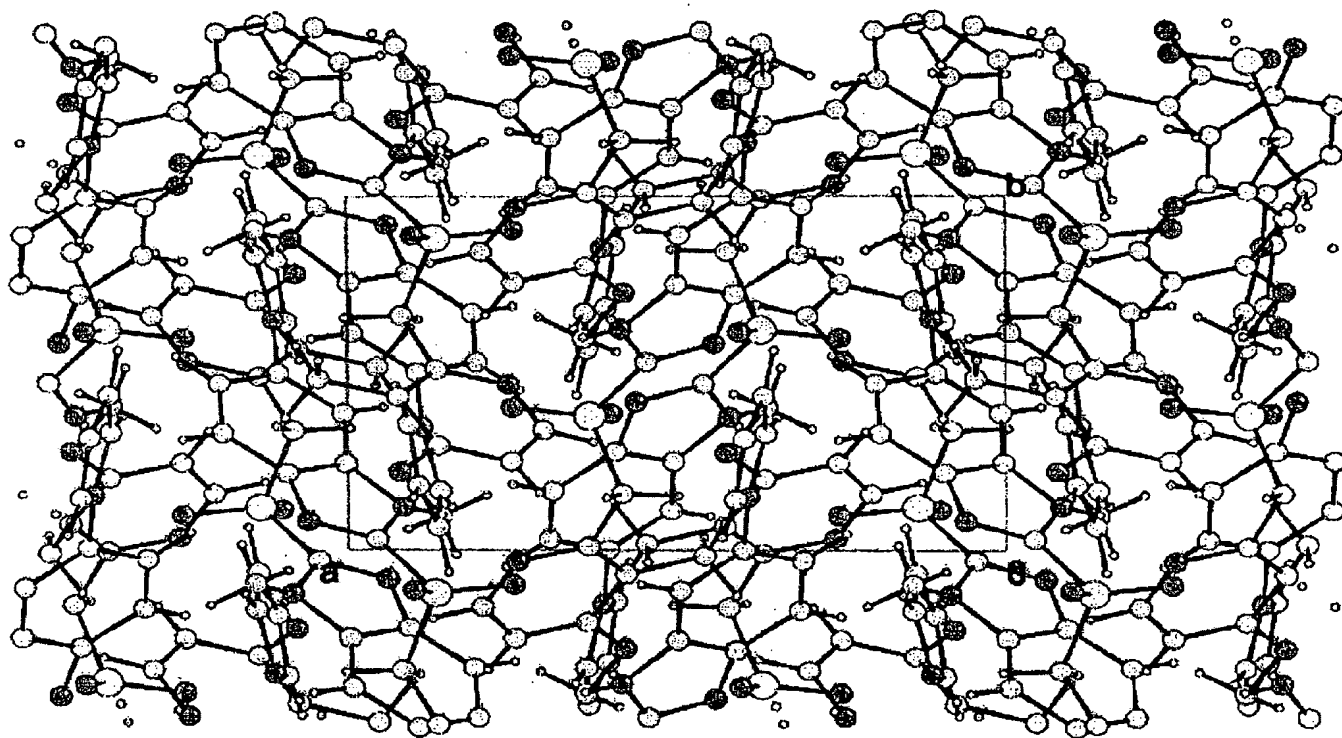


FIG. 30

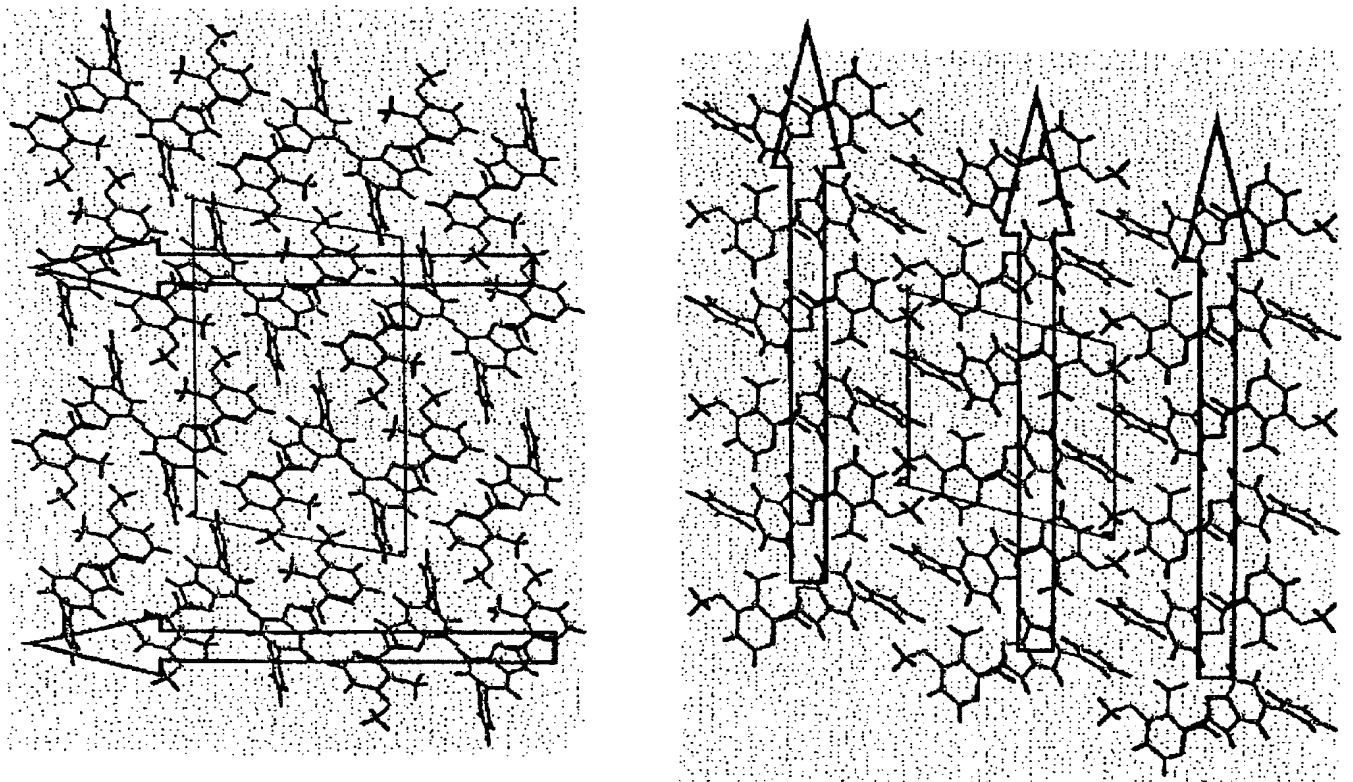


FIG. 31

32/57

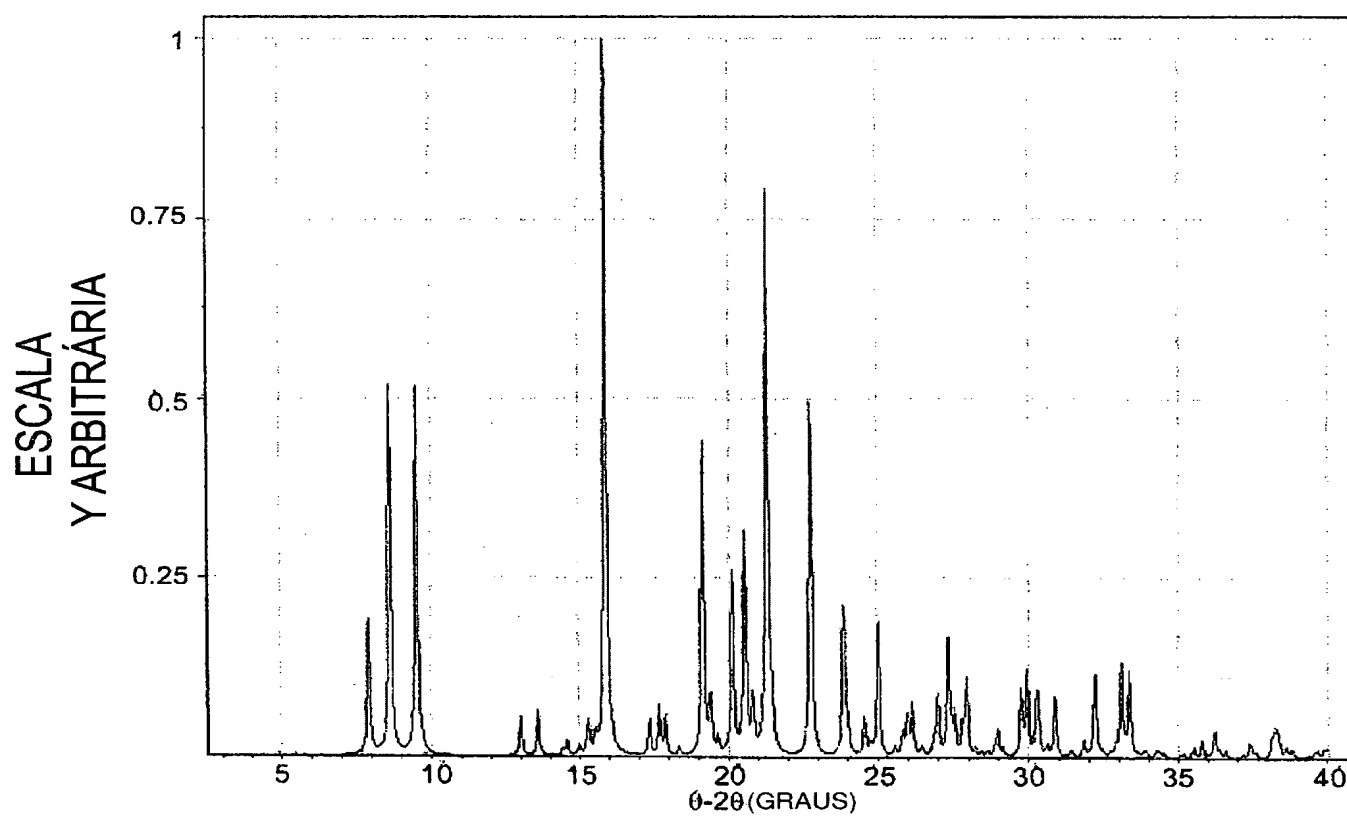
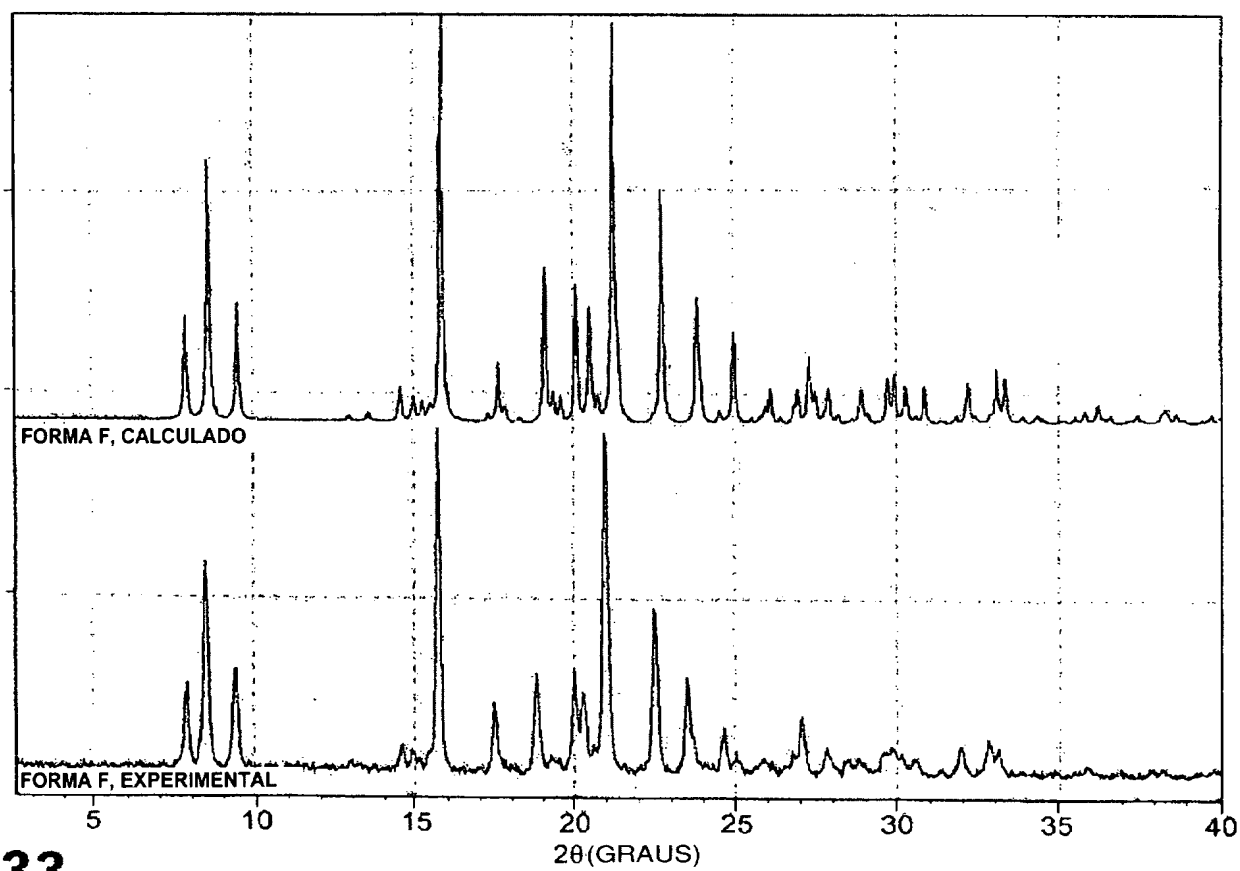


FIG. 32

ESCALA Y ARBITRÁRIA

**FIG. 33**

34/57

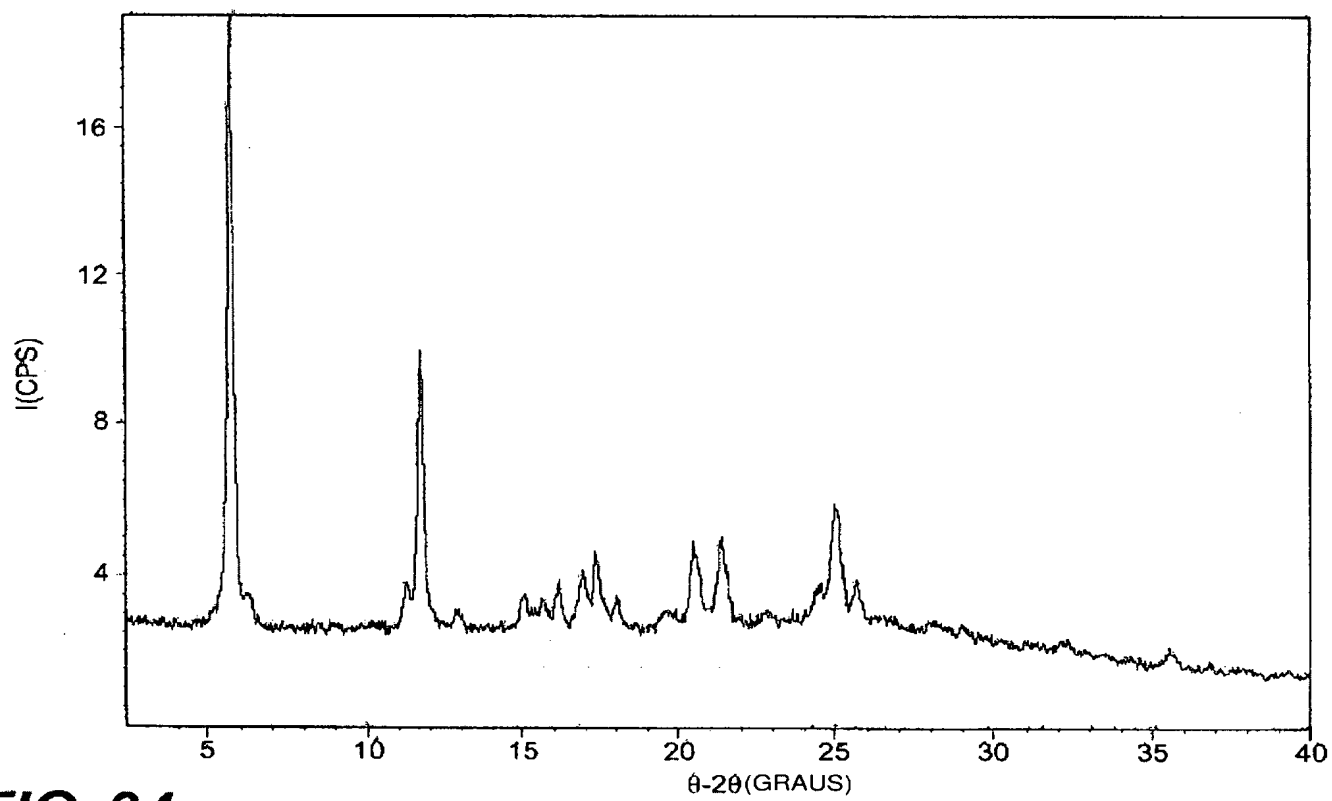


FIG. 34

35/57

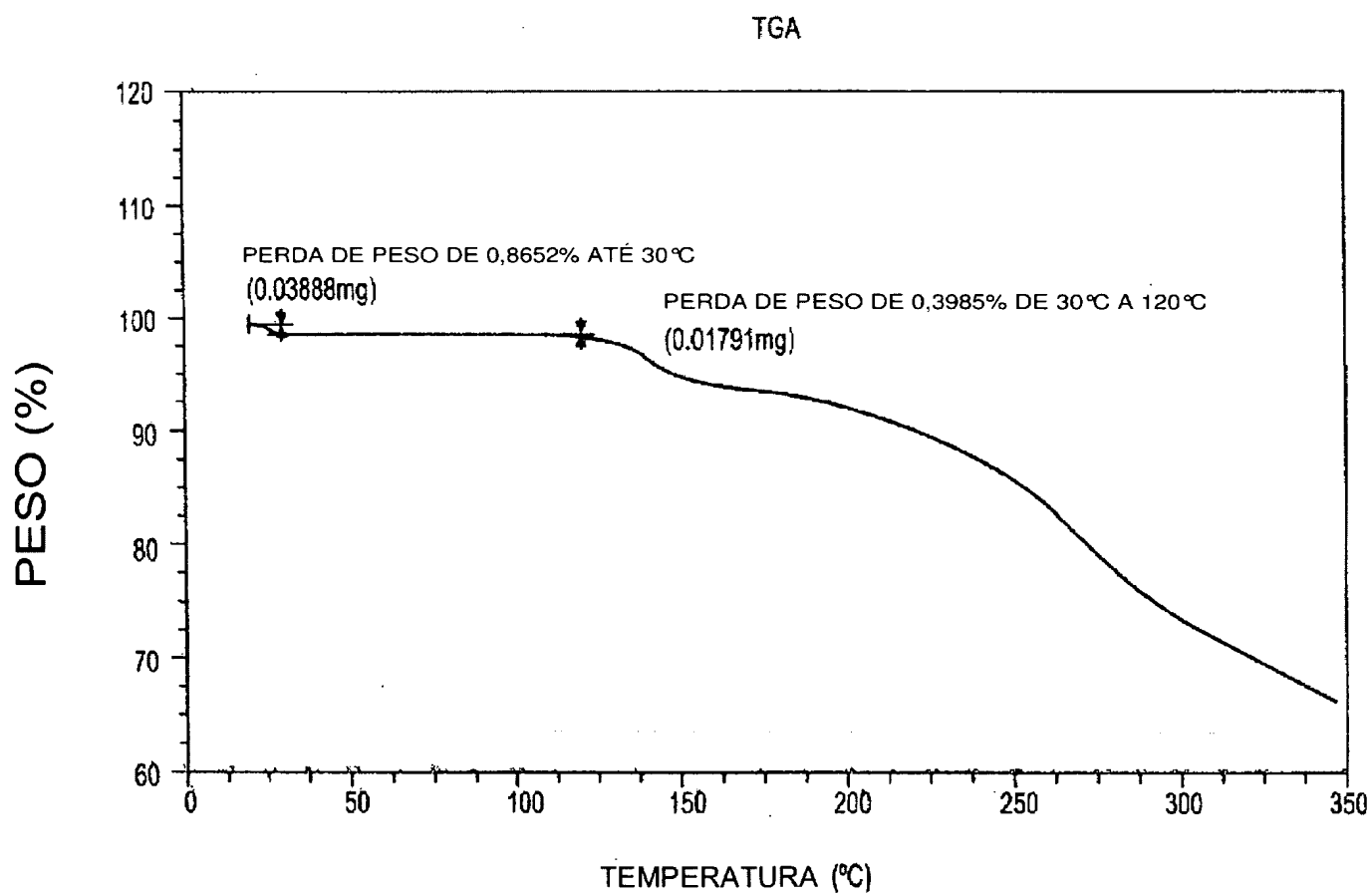


FIG. 35

36/57

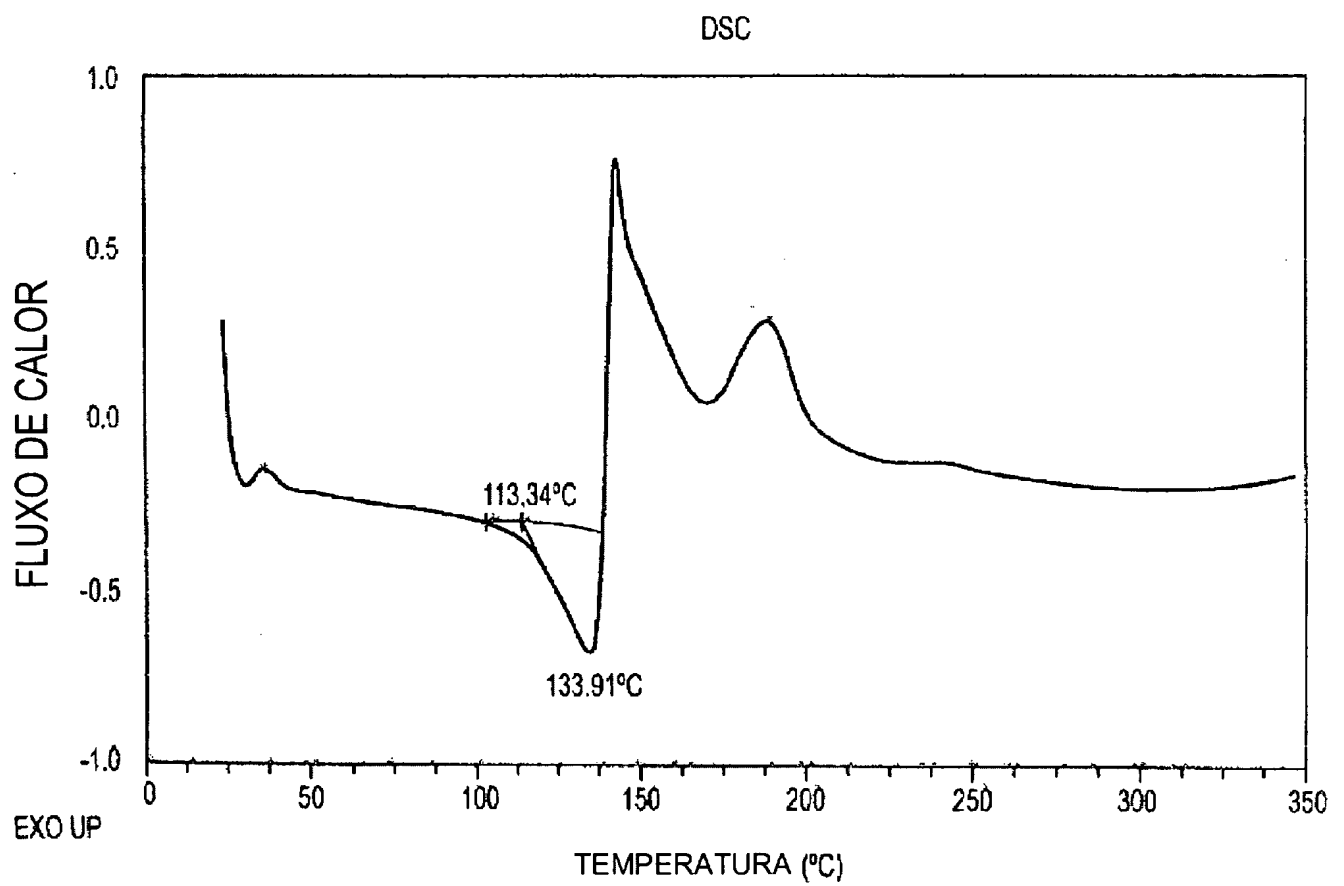


FIG. 36

37/57

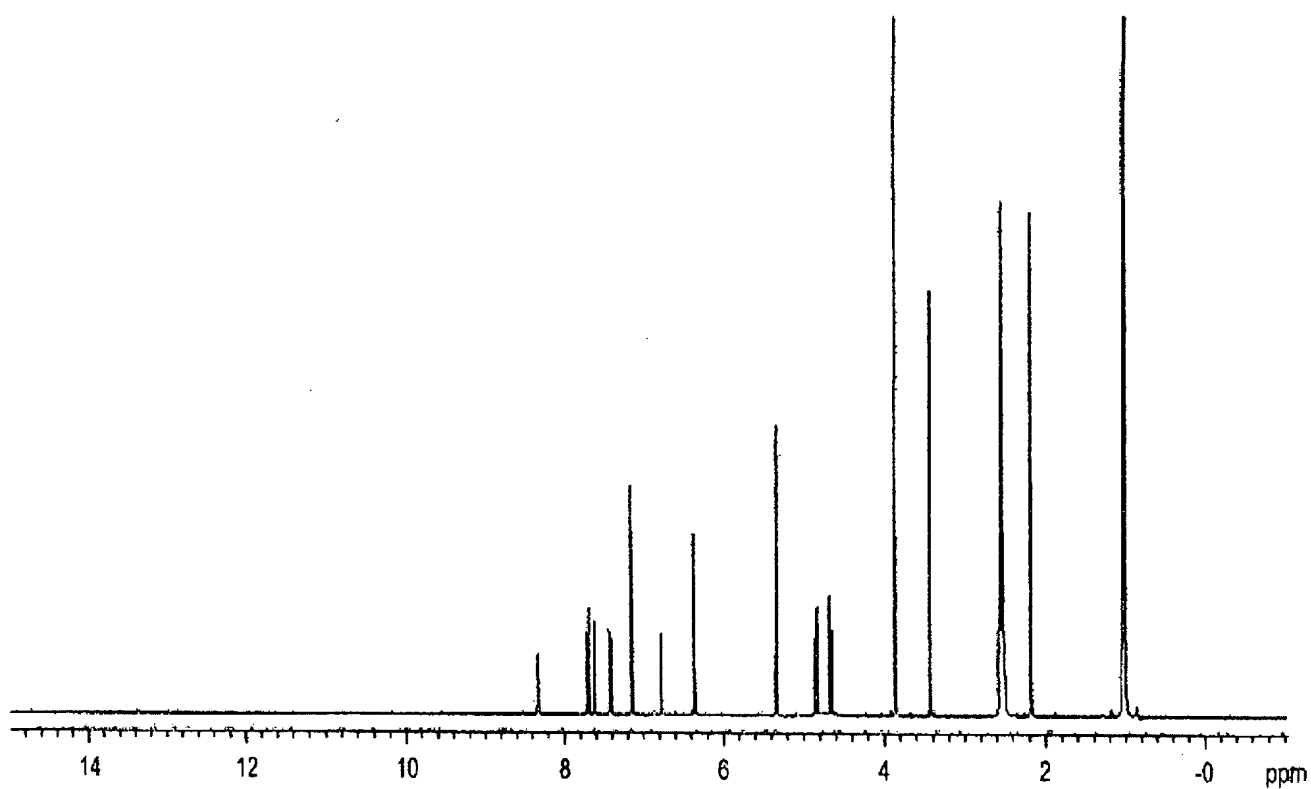


FIG. 37

38/57

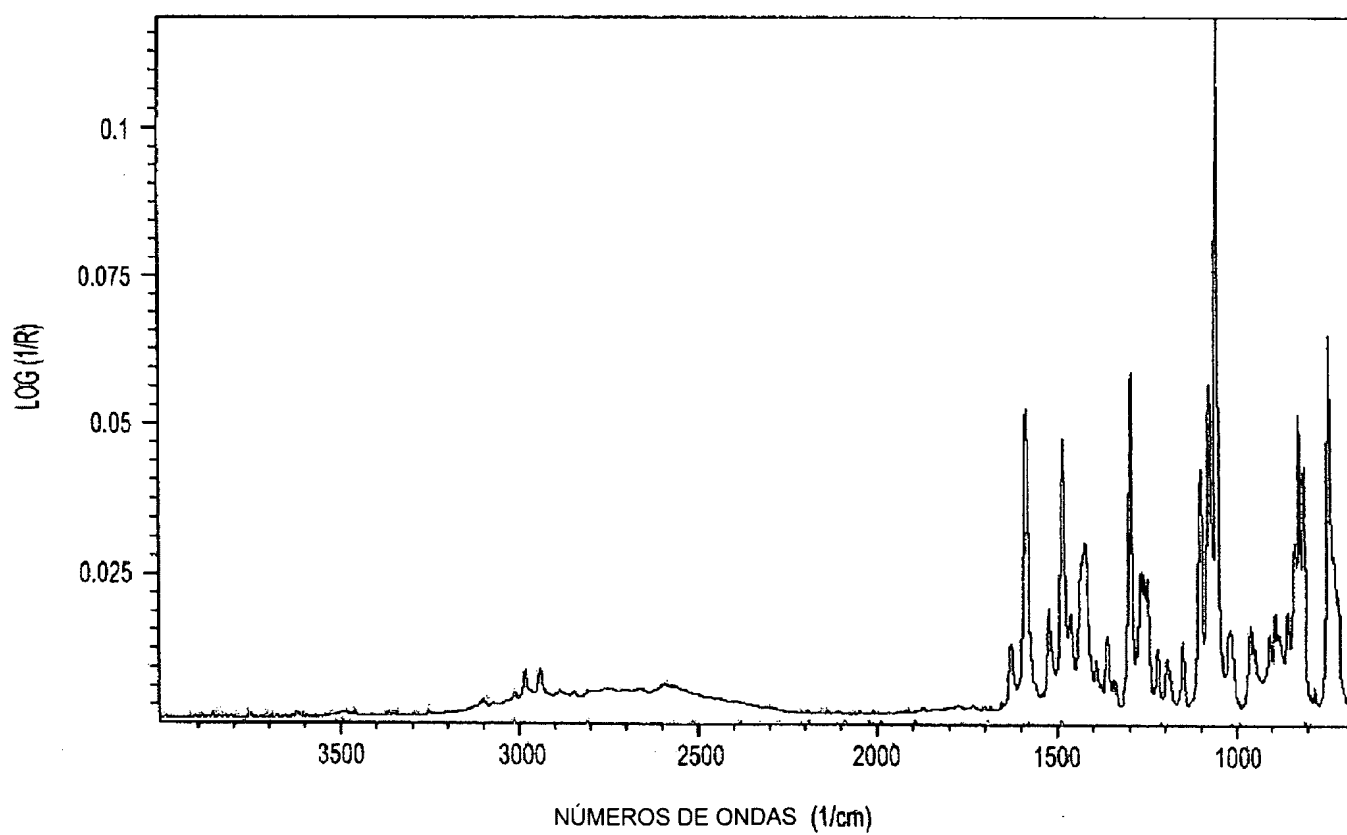


FIG. 38

39/57

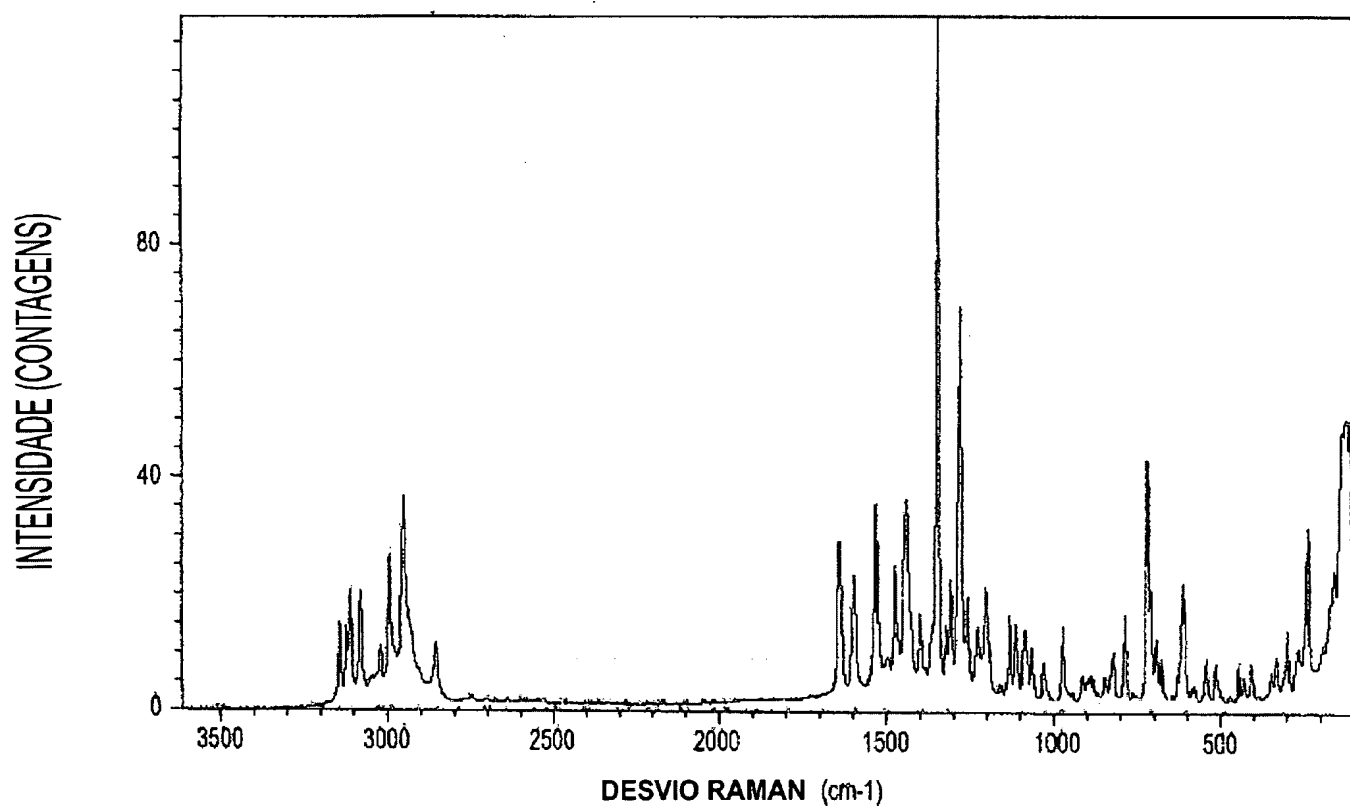


FIG. 39

40/57

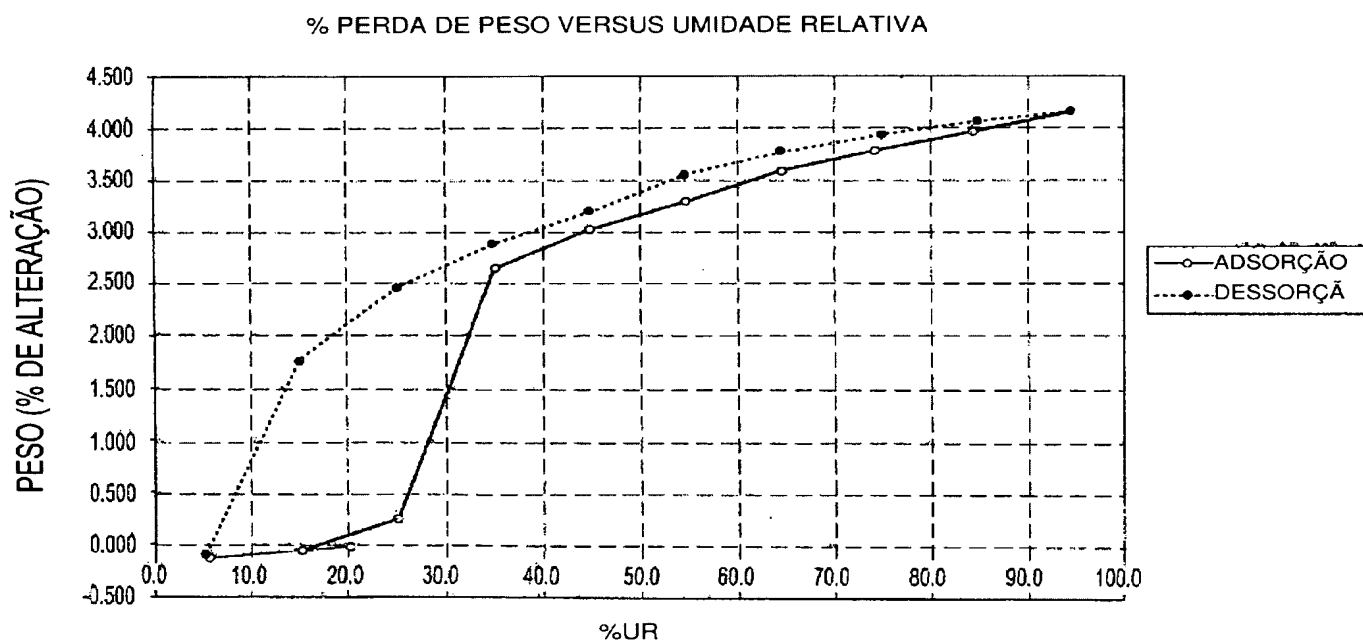


FIG. 40

41/57

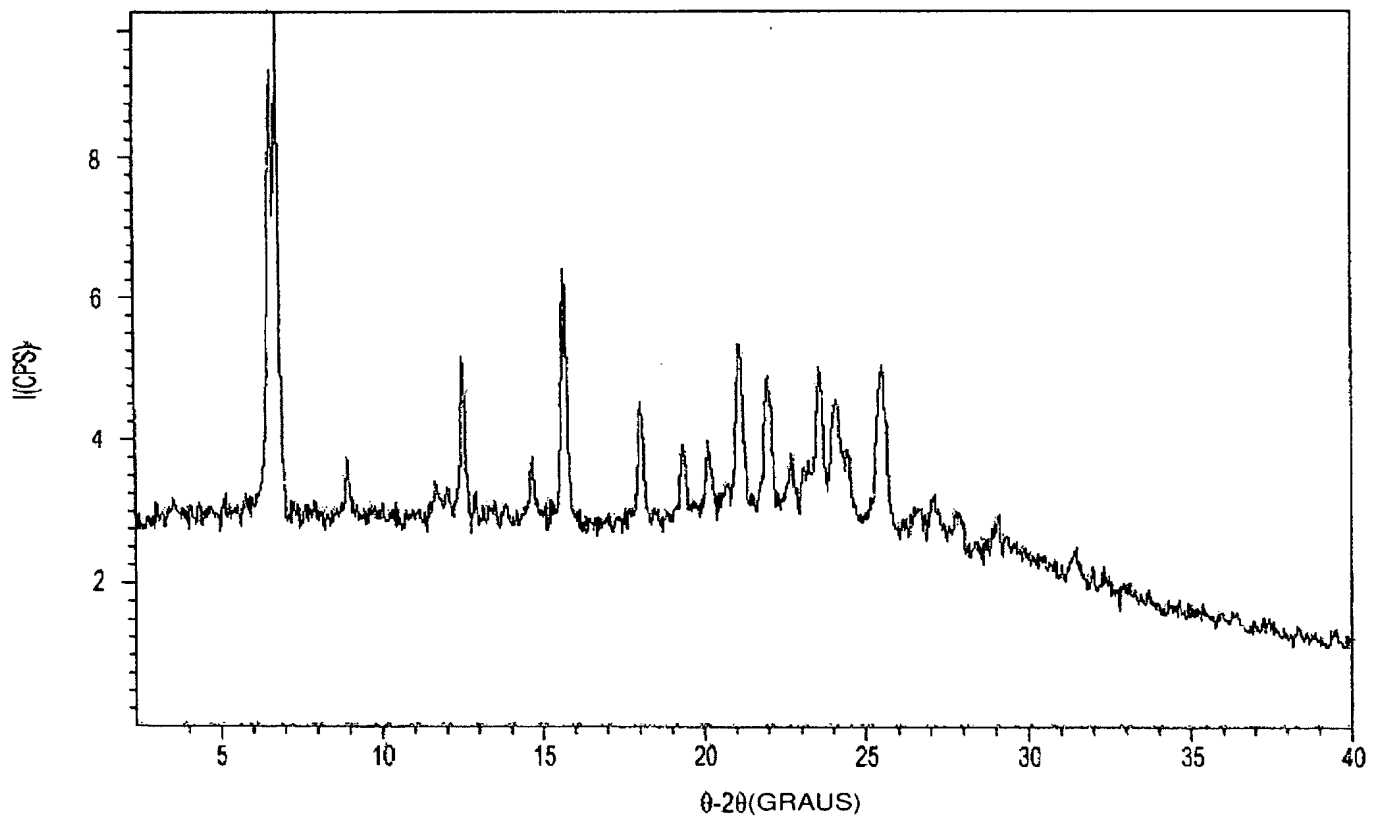


FIG. 41

42/57

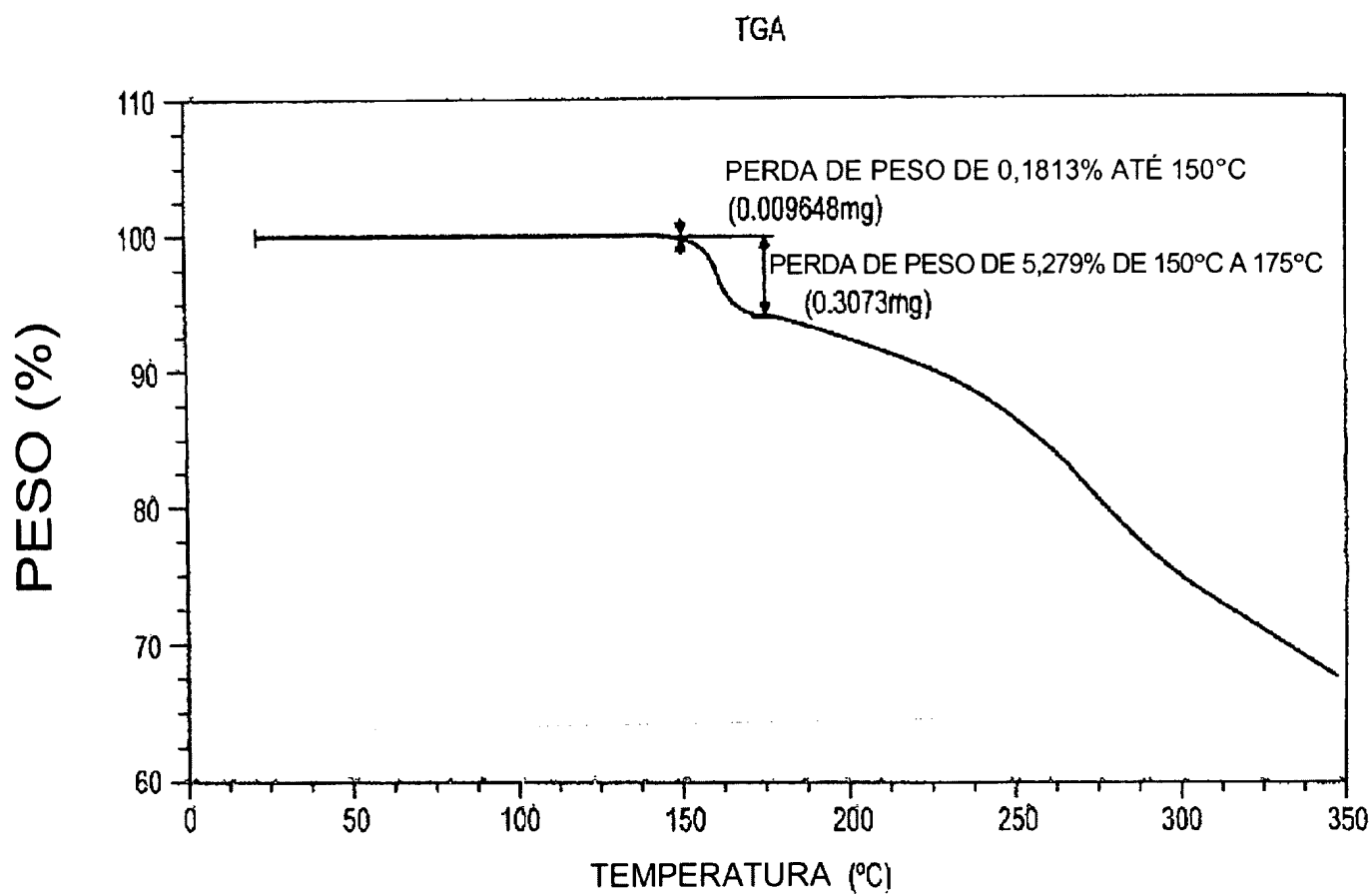


FIG. 42

43/57

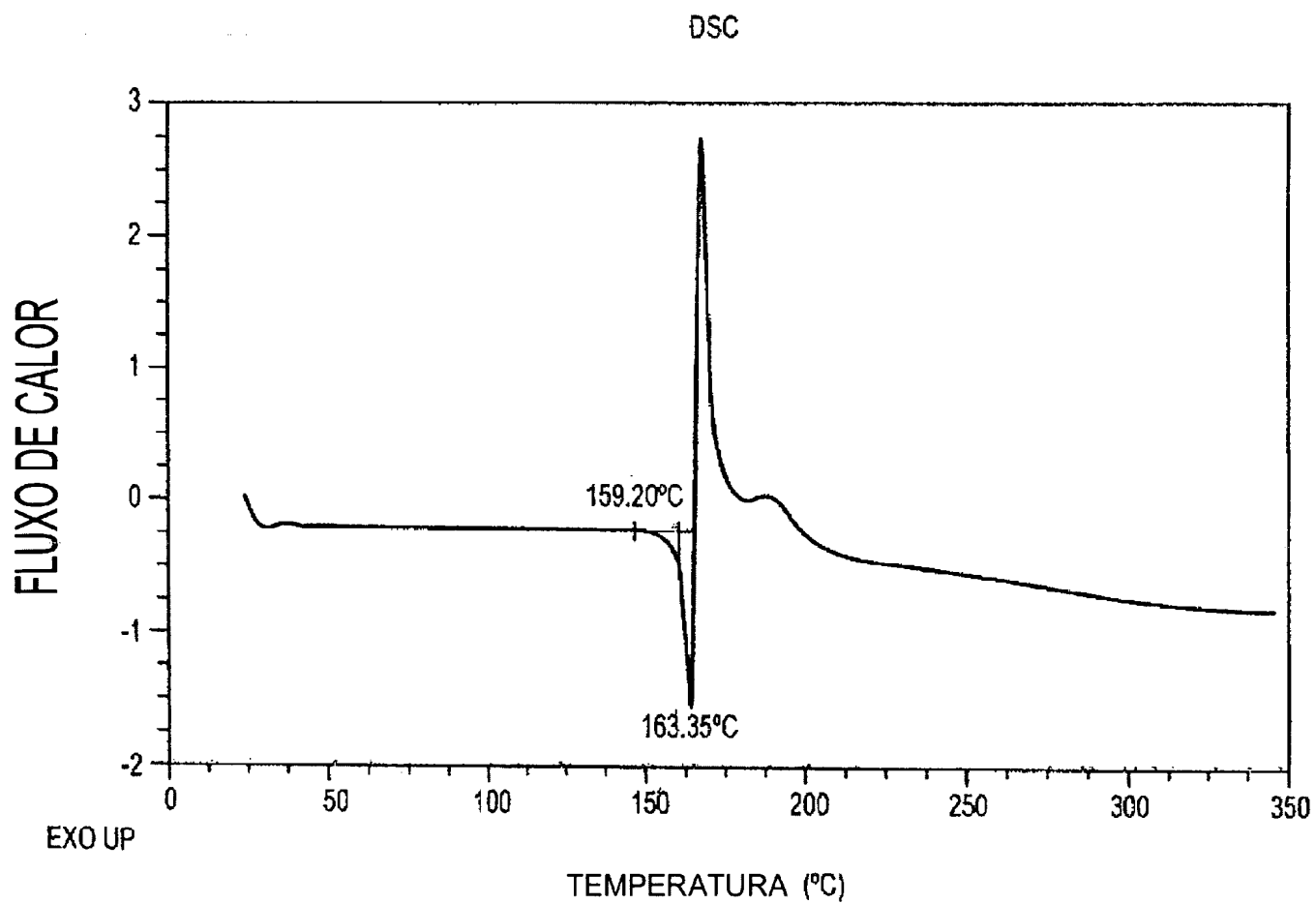


FIG. 43

44/57

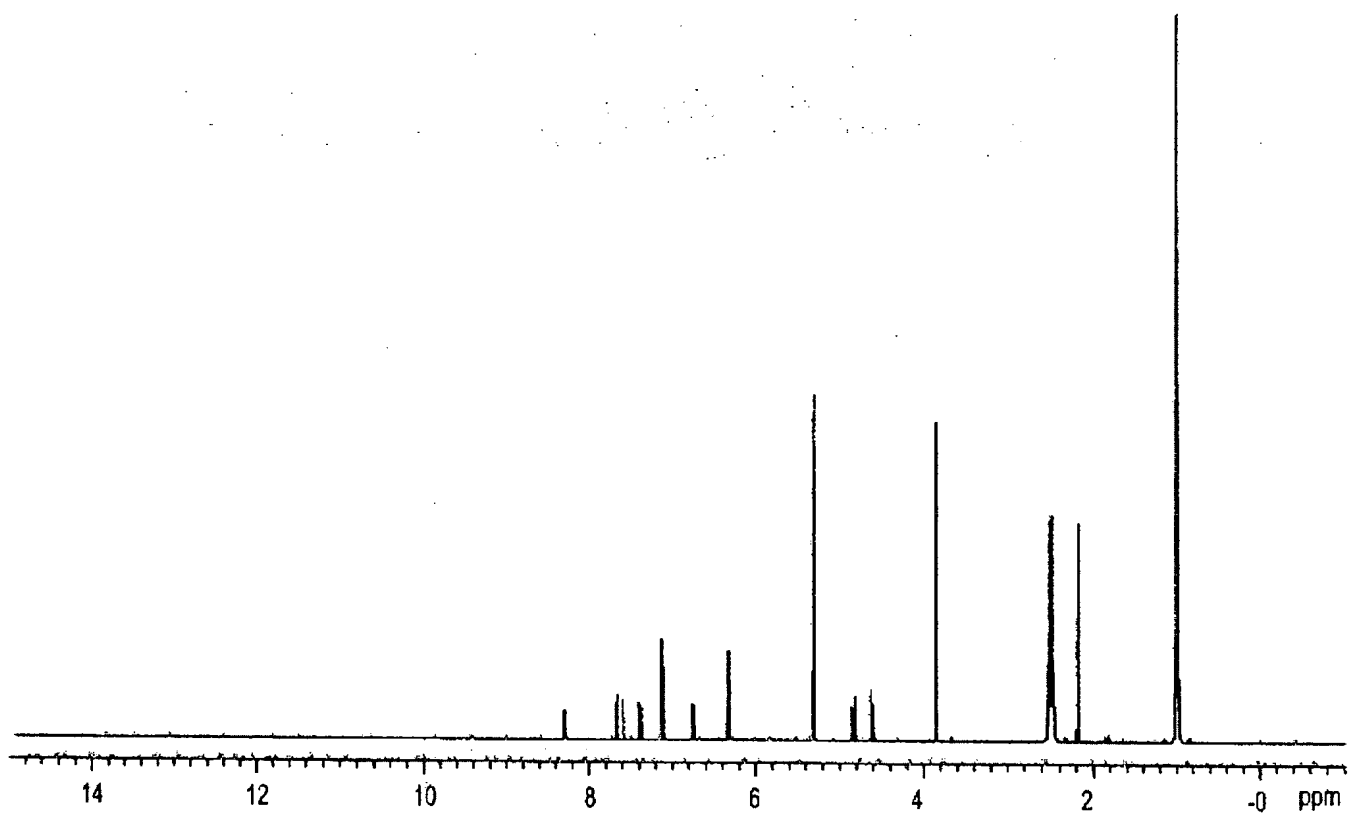


FIG. 44

45/57

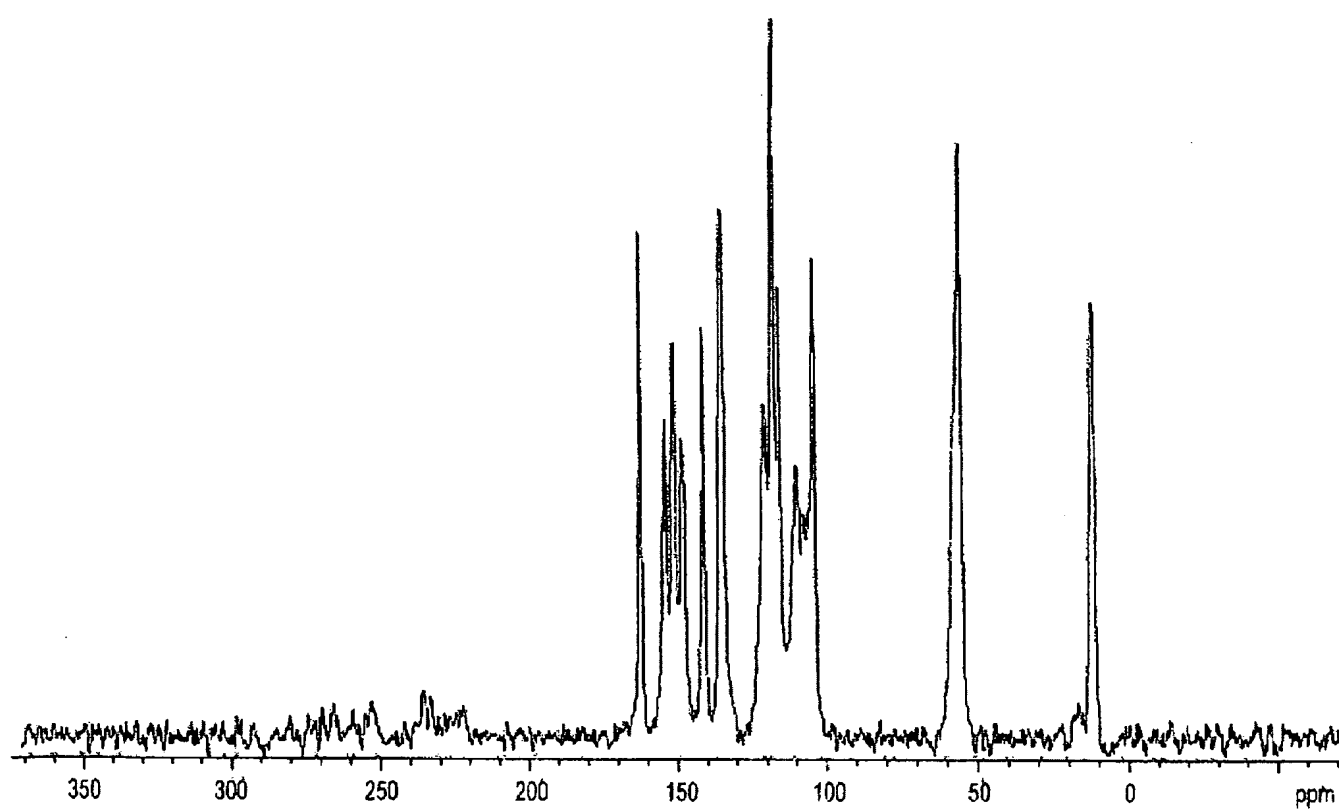


FIG. 45

46/57

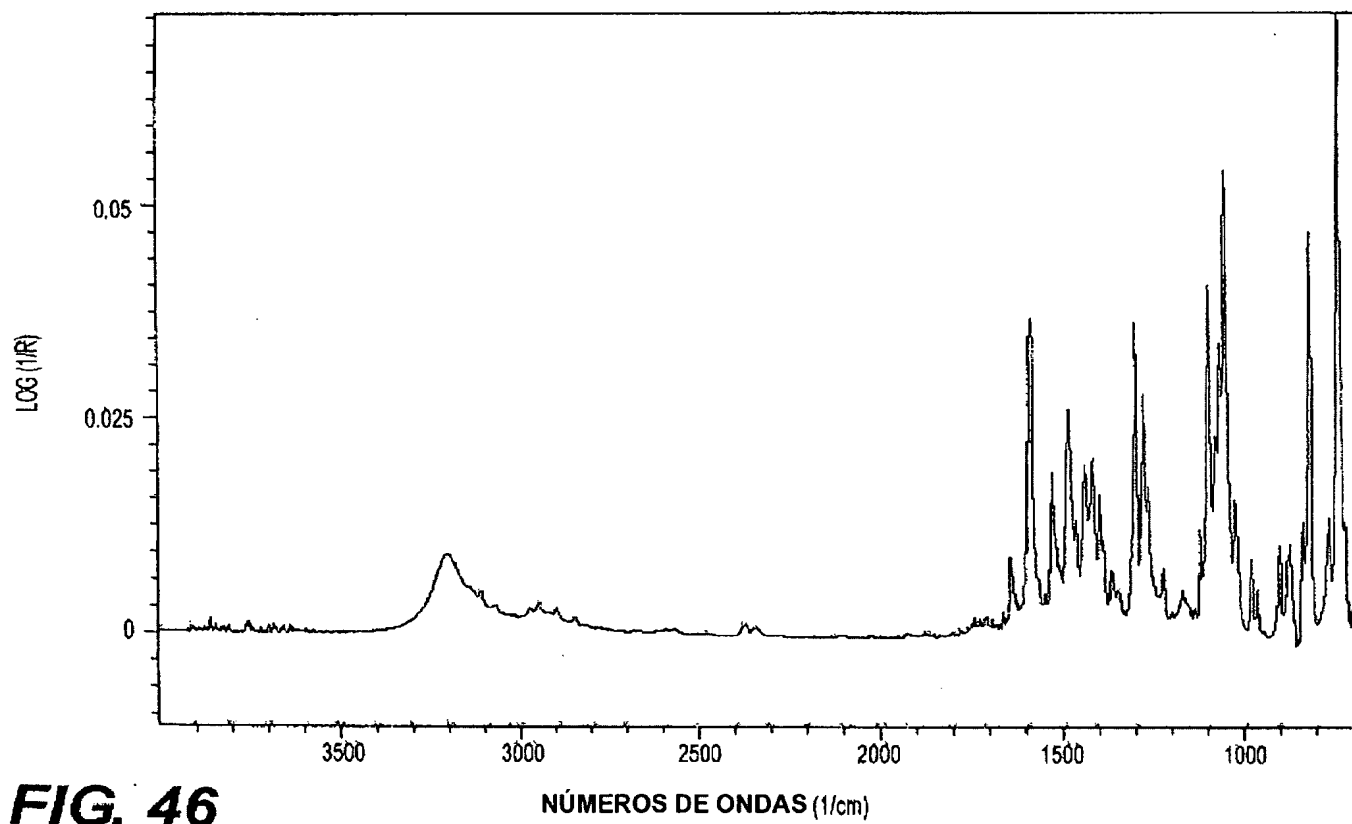


FIG. 46

47/57

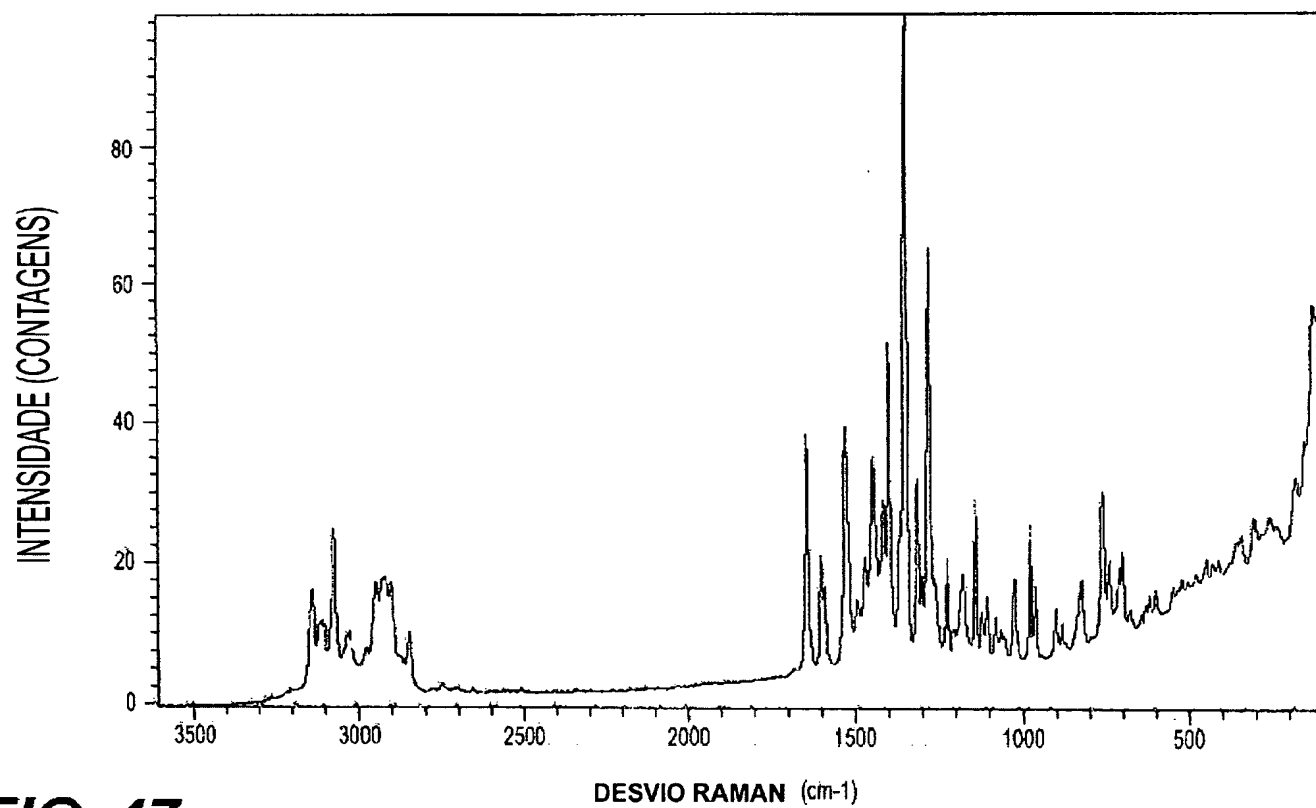


FIG. 47

48/57

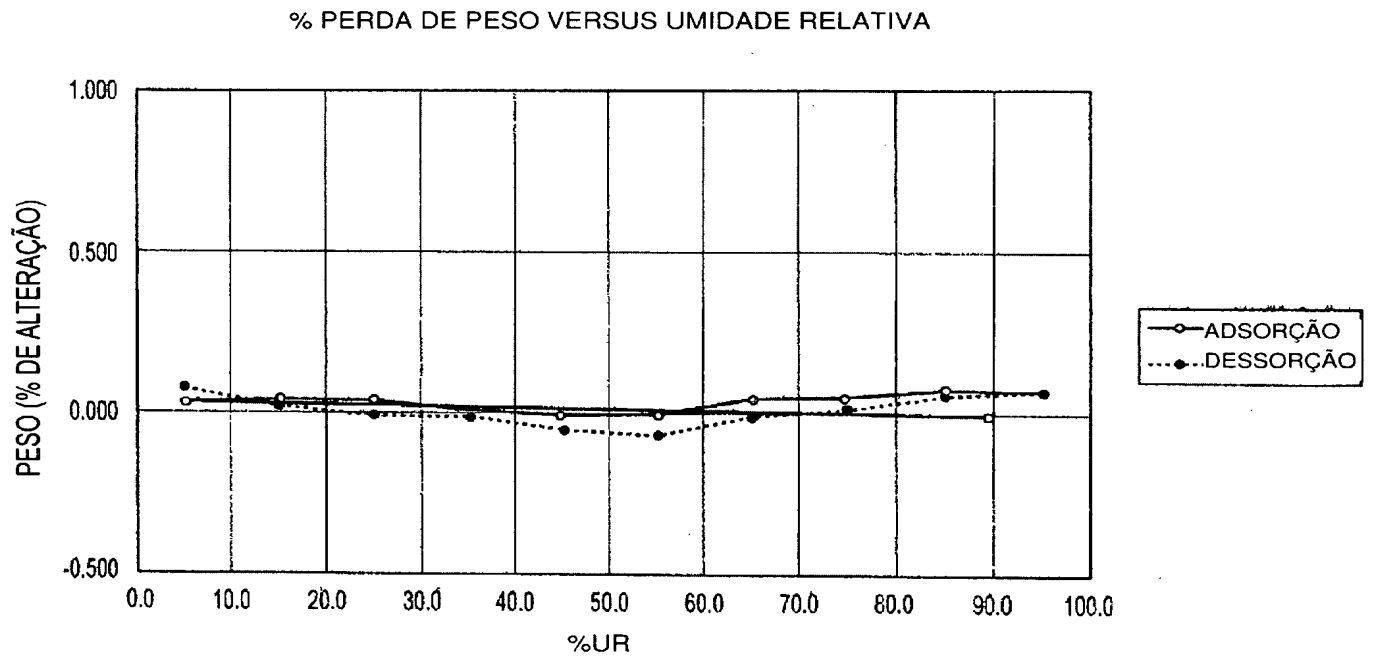


FIG. 48

49/57

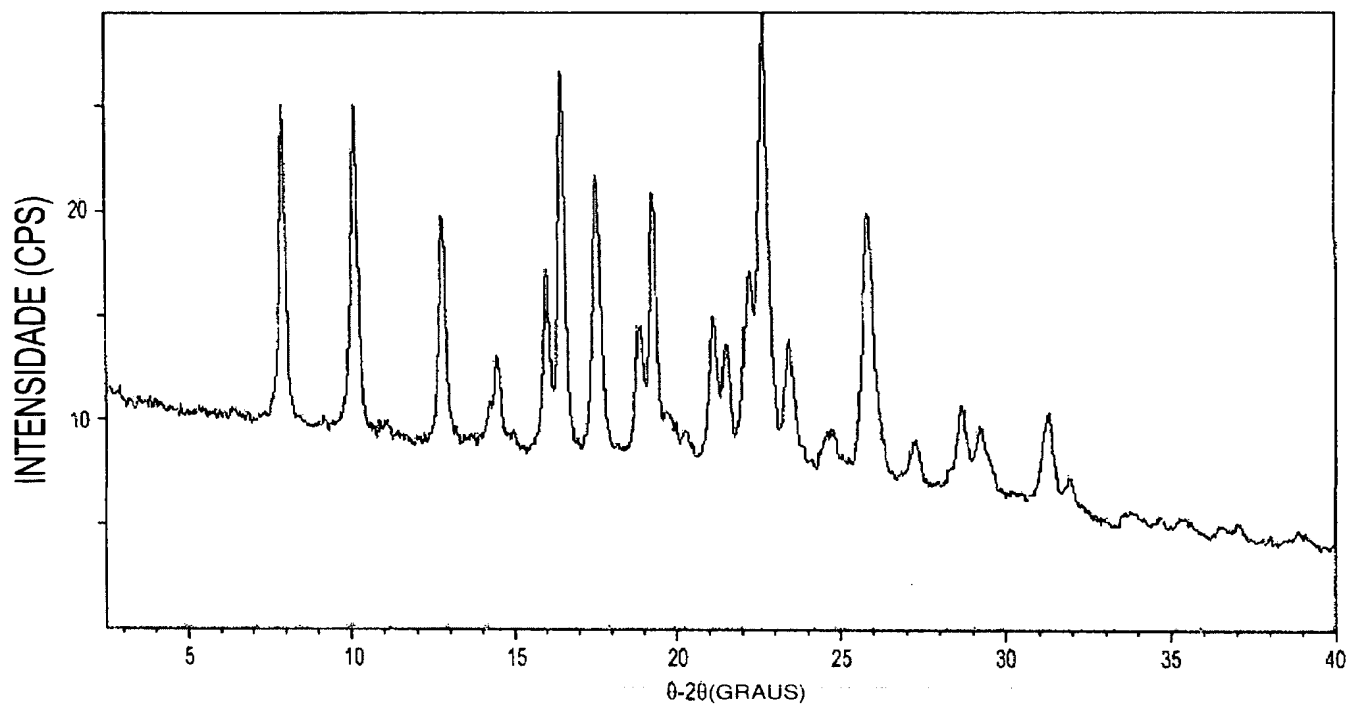


FIG. 49

50/57

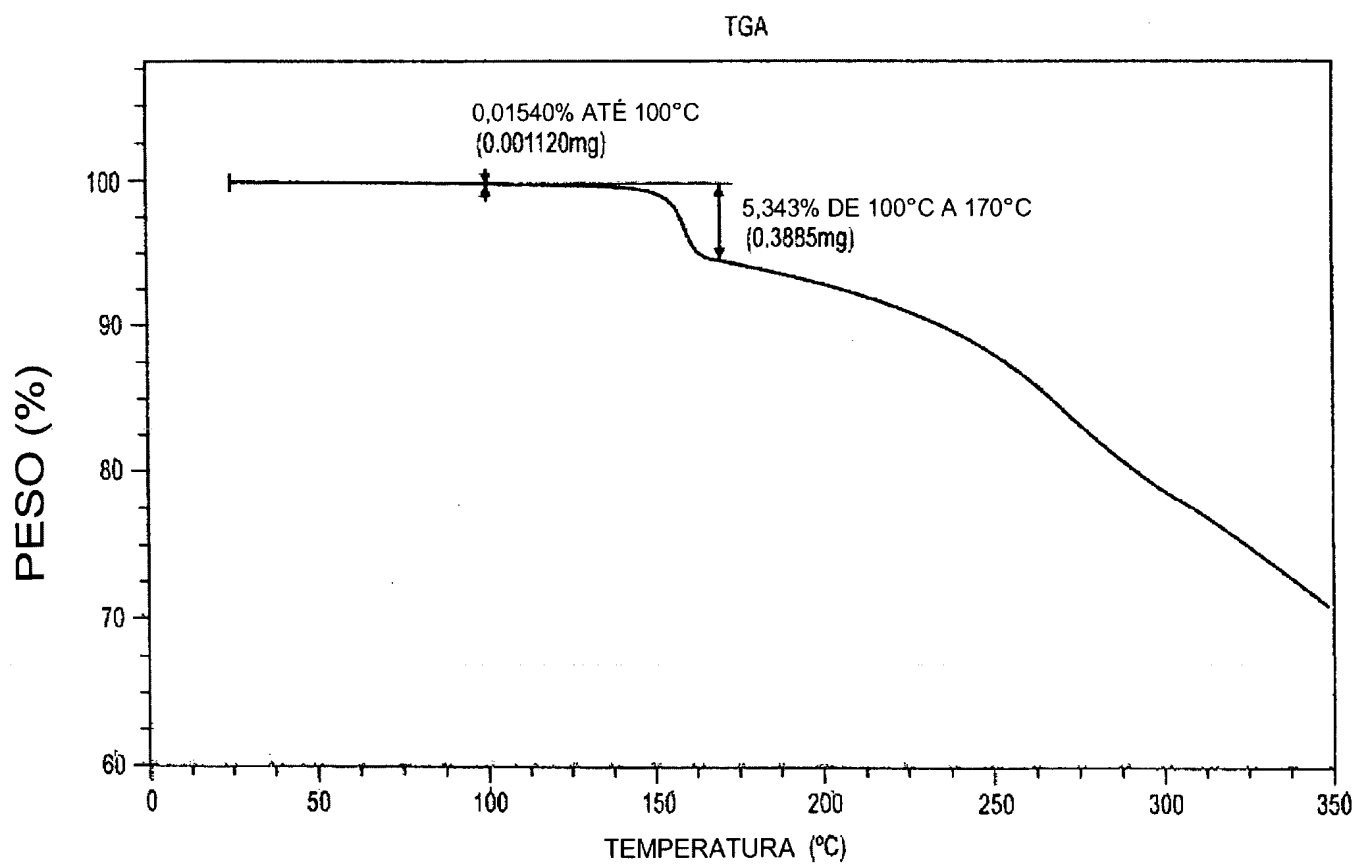


FIG. 50

51/57

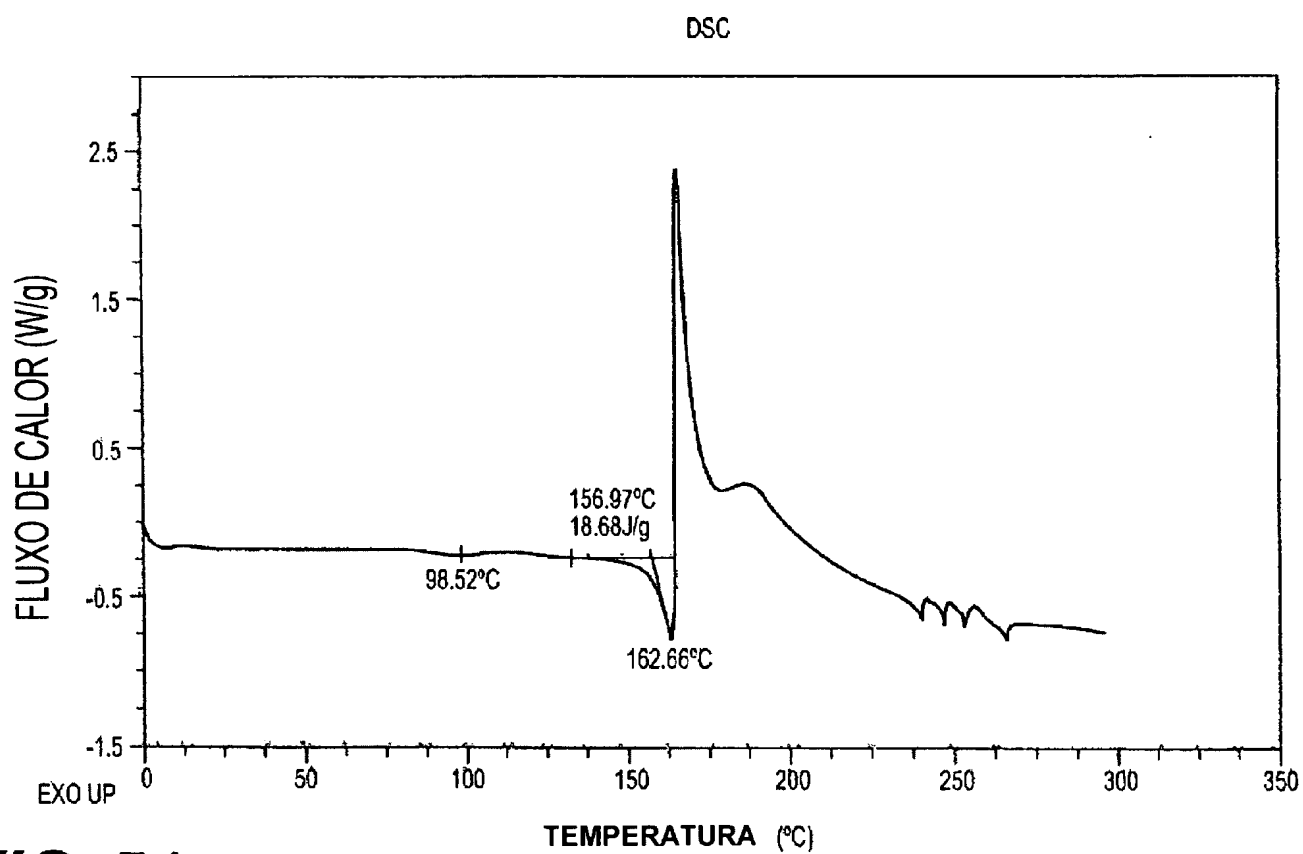


FIG. 51

52/57

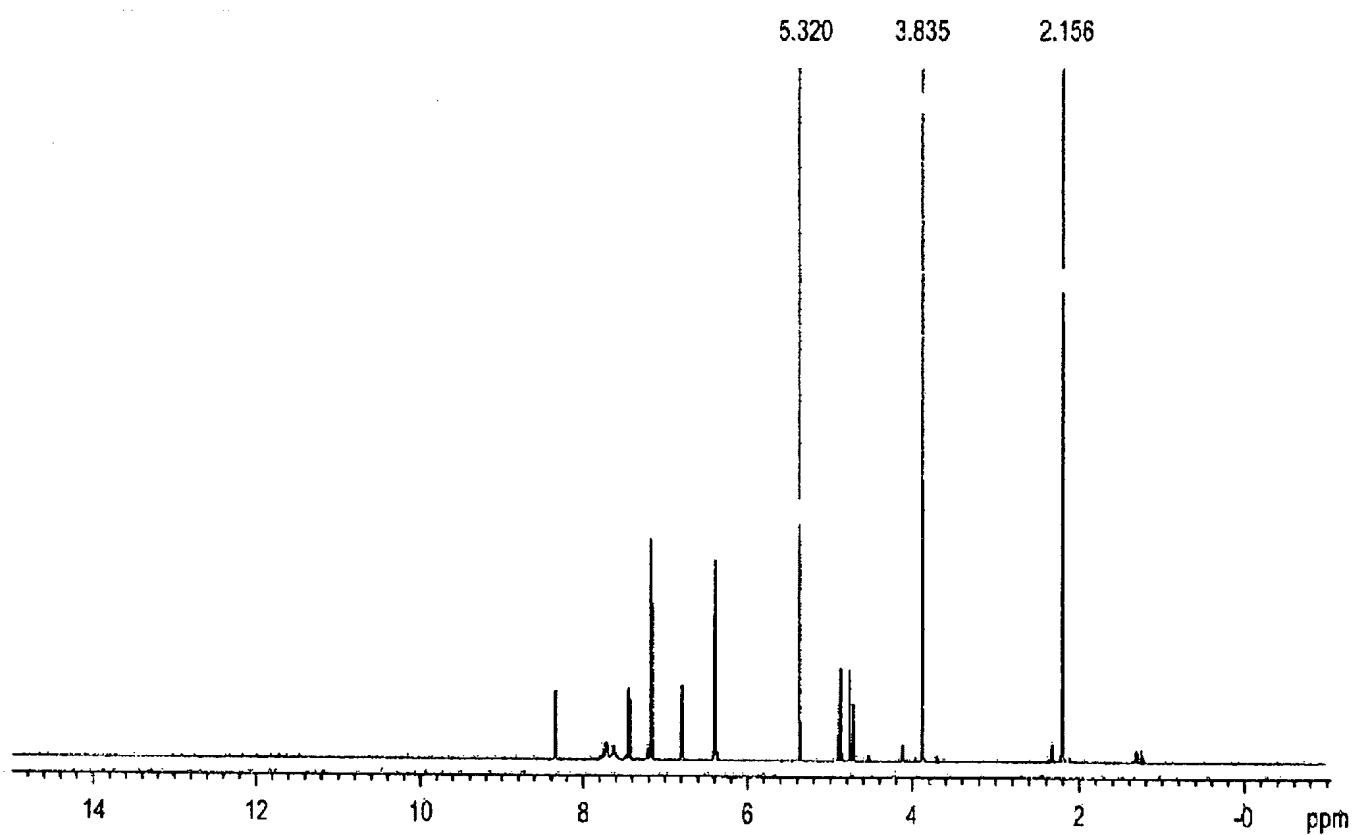


FIG. 52

53/57

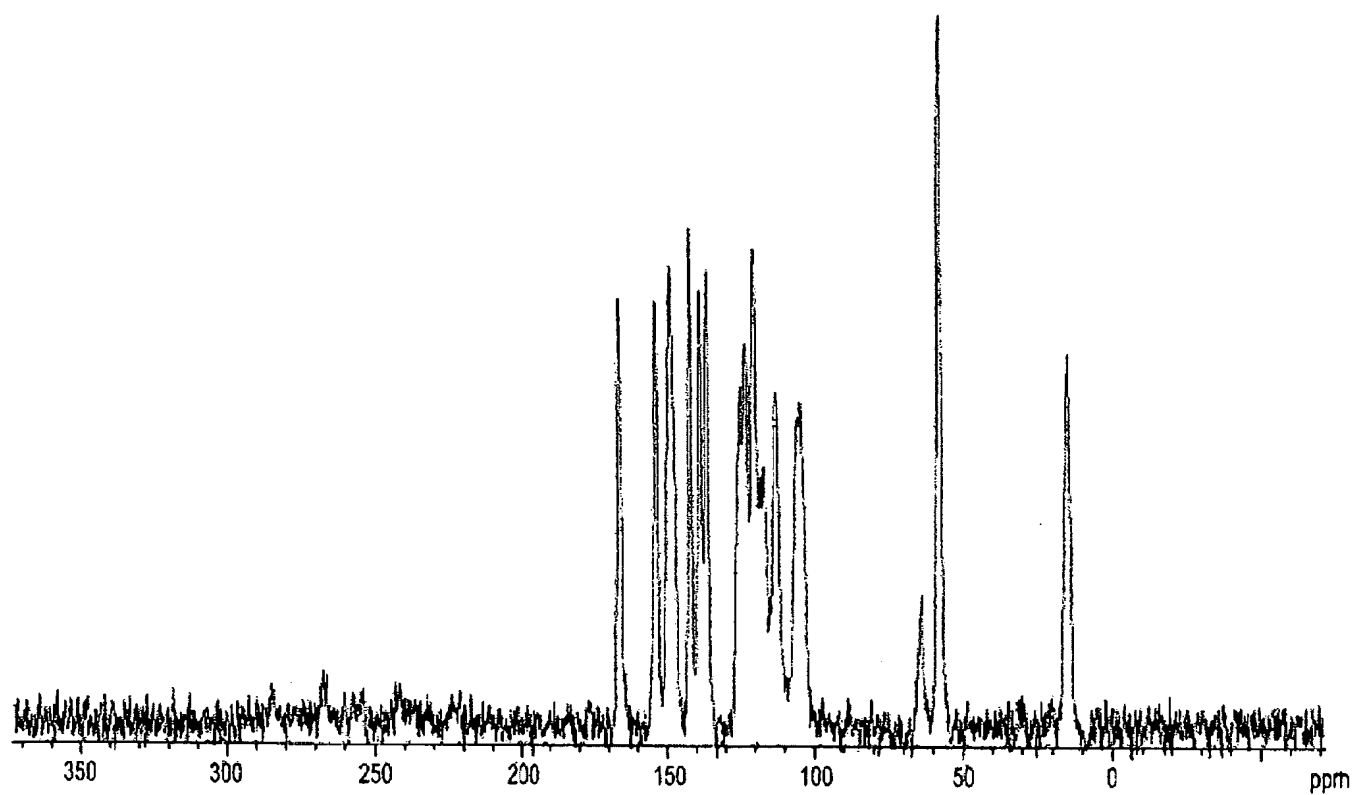


FIG. 53

54/57

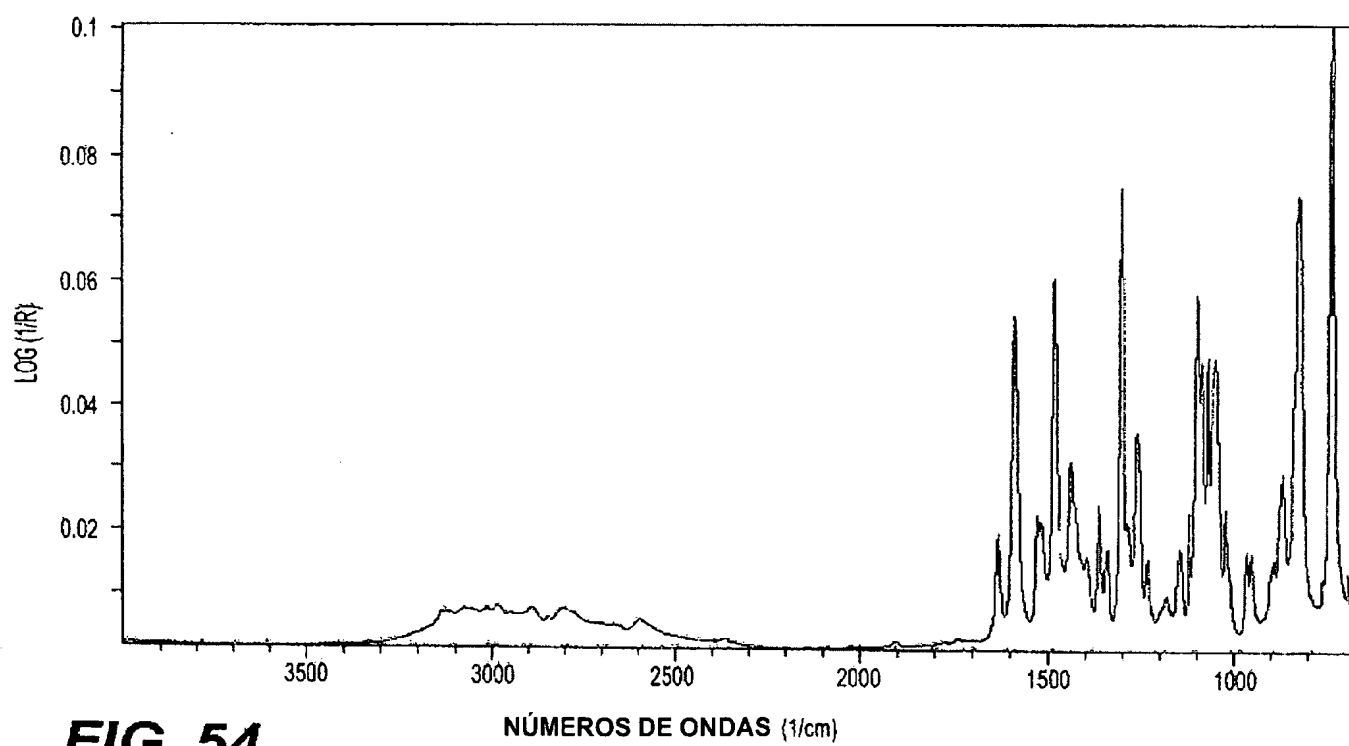


FIG. 54

55/57

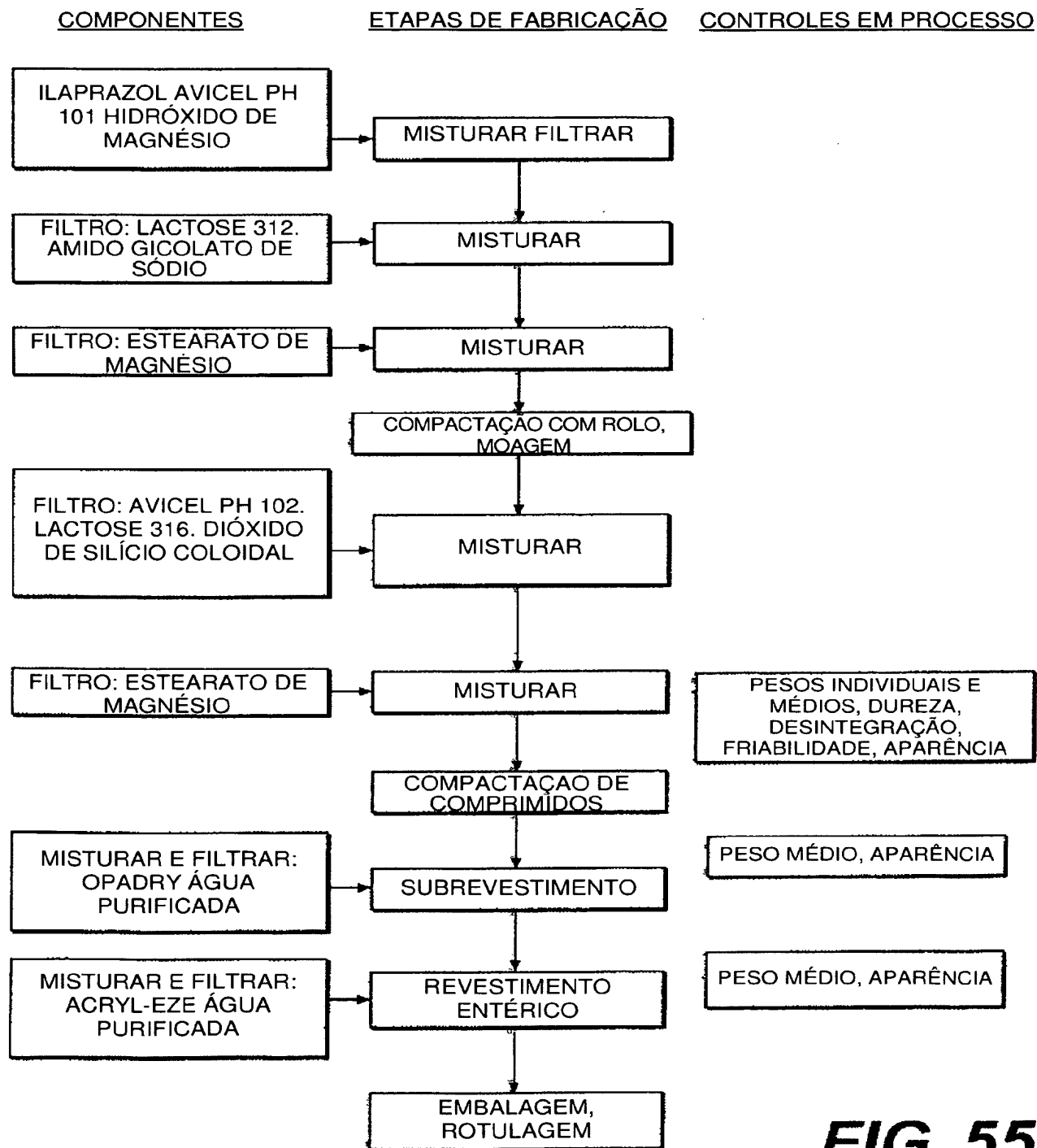
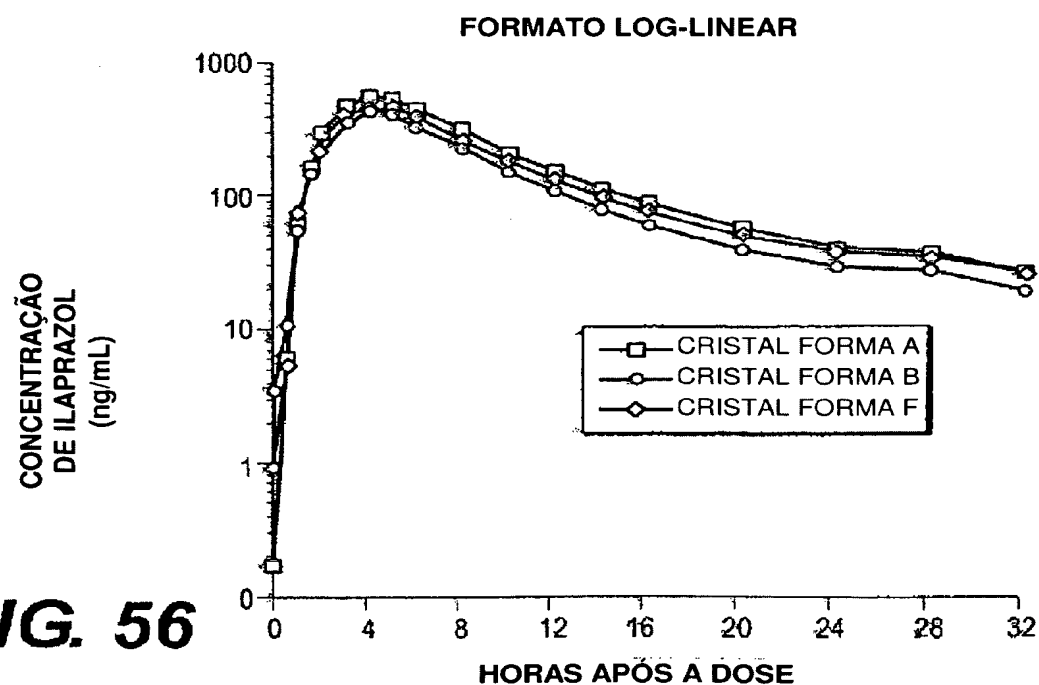
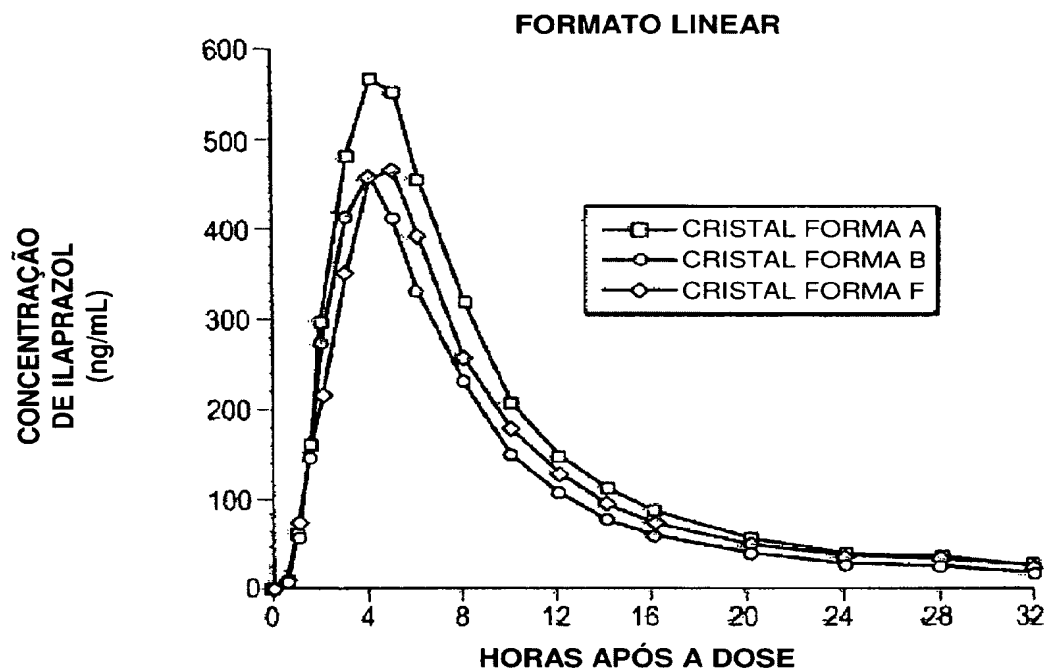


FIG. 55

**FIG. 56**

57/57

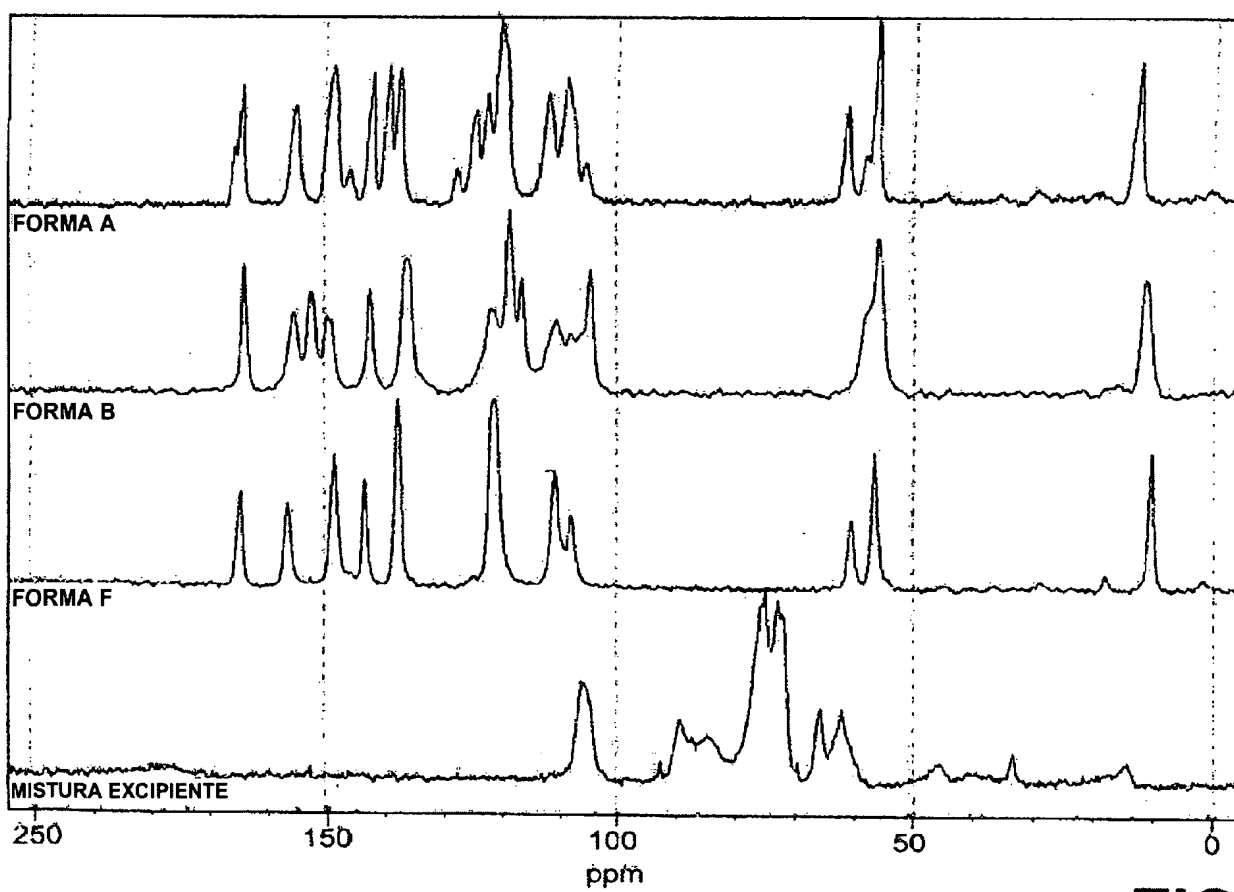


FIG. 57

RESUMO

"FORMAS DE ESTADO SÓLIDO DO ILAPRAZOL RACÊMICO"

A invenção se refere às formas cristalinas
5 do ilaprazol racêmico, 2[[4-metoxi-3-metil-2-piridinil)-
metil]sulfinil]-5-(1H-pirroil-1-il) 1H-Benzimidazol. A
invenção também se refere a uma composição farmacêutica
para a inibição da secreção ácida gástrica que compreende
uma forma cristalina do ilaprazol de acordo com a
10 invenção, em quantidade efetiva para inibir a secreção
ácida gástrica e um veículo farmacêuticamente aceitável. A
invenção também provê métodos para o tratamento de vários
distúrbios gastrintestinais (GI) relacionados ao ácido.