



Office de la Propriété

Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2568993 C 2013/12/17

(11)(21) **2 568 993**

(12) **BREVET CANADIEN**
CANADIAN PATENT

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/06/17
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/01/19
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/12/17
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/11/28
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/001528
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/005853
(30) Priorité/Priority: 2004/06/17 (FR0406617)

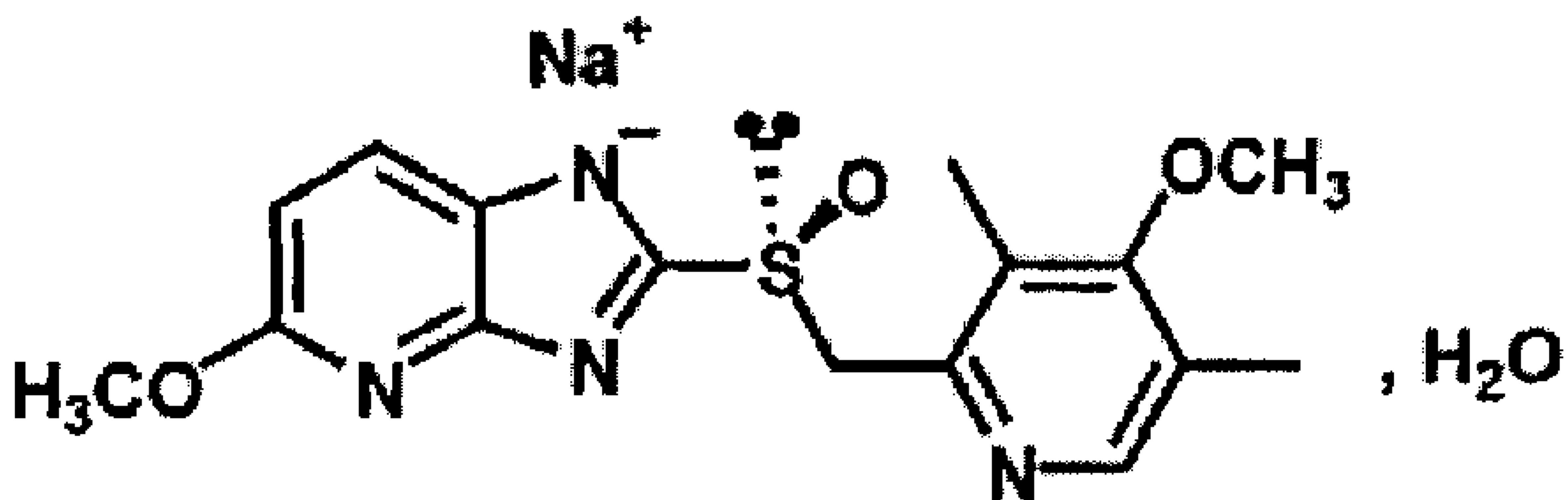
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 471/04* (2006.01),
A61K 31/437 (2006.01), *A61P 1/04* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
COHEN, AVRAHAM, IL;
SCHUTZE, FRANCOIS, FR;
CHARBIT, SUZY, FR;
MARTINET, FREDERIC, FR;
FICHEUX, HERVE, FR;
HOMERIN, MICHEL, FR

(73) Propriétaire/Owner:
SIDEM PHARMA S.A., LU

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : SEL DE SODIUM MONOHYDRATE DU S-TENATOPRAZOLE ET APPLICATION EN TANT QU'INHIBITEUR
DE LA POMPE A PROTONS
(54) Title: S-TENATOPRAZOLE SODIUM MONOHYDRATE SALT AND THE USE THEREOF IN THE FORM OF A
PROTON PUMP INHIBITOR

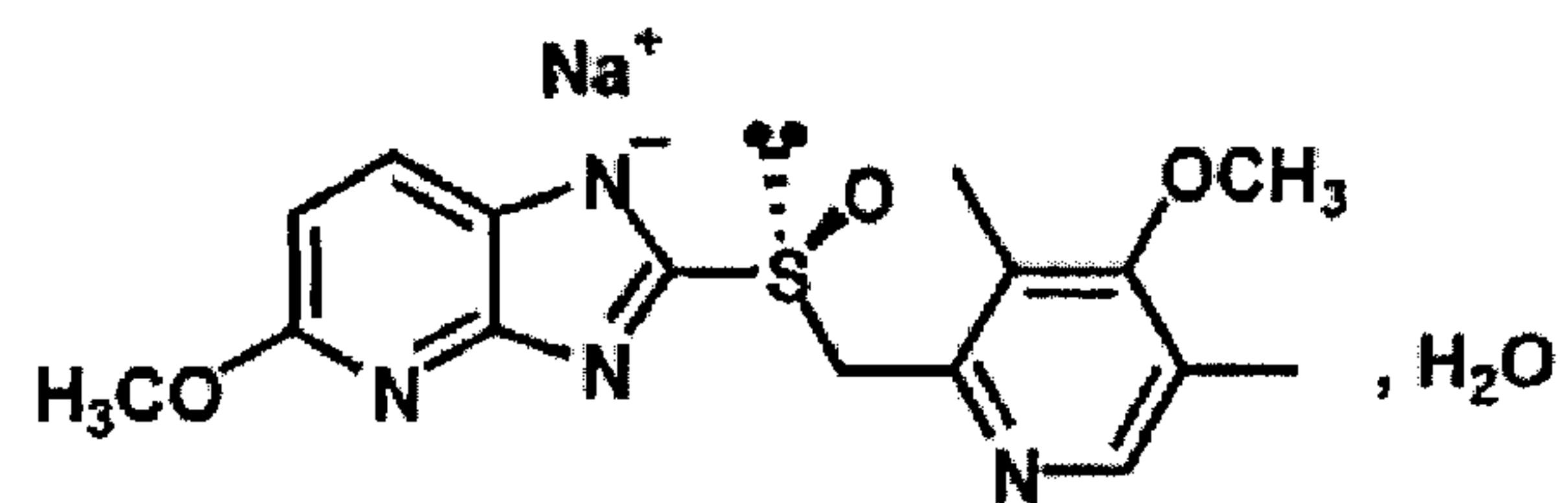


(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, représenté par la formule (II) : (voir formule II) et son application en thérapeutique en tant qu'inhibiteur de la pompe à proton ou pour le traitement des pathologies digestives comme le reflux gastro-oesophagien, les hémorragies digestives ou les dyspepsies.

ABRÉGÉ

L'invention concerne le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, représenté par la formule (II) :



et son application en thérapeutique en tant qu'inhibiteur de la pompe à proton ou pour le traitement des pathologies digestives comme le reflux gastro-œsophagien, les hémorragies digestives ou les dyspepsies.

SEL DE SODIUM MONOHYDRATE DU S-TENATOPRAZOLE ET APPLICATION
EN TANT QU'INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS

La présente invention concerne un sel de ténatoprazole, et plus particulièrement un sel monohydraté de l'énanthiomère (-) du ténatoprazole, ou S-ténatoprazole, un procédé pour sa préparation, ainsi que son application en thérapeutique humaine ou vétérinaire, notamment comme inhibiteur de la pompe à protons pour le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Divers dérivés de sulfoxydes, et notamment des pyridinyl-méthyl-sulfinyl benzimidazoles, ont été décrits dans la littérature pour leurs propriétés thérapeutiques permettant d'envisager leur utilisation comme médicaments présentant des propriétés inhibitrices de la pompe à protons, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique et sont utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux.

L'oméprazole, ou 5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole décrit dans le brevet EP 005.129, est un des premiers dérivés connus de la série des inhibiteurs de la pompe à protons, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine. Parmi les autres dérivés connus des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles à structure similaire, on peut citer par exemple le rabéprazole, le pantoprazole, et le lansoprazole.

Le ténatoprazole, ou 5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, décrit dans le brevet EP 254.588, fait aussi partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, et il peut être utilisé dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Ces sulfoxydes présentent une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et peuvent donc se présenter sous forme de

mélange racémique de deux énantiomères, ou sous forme de l'un ou l'autre des énantiomères. Ces énantiomères peuvent classiquement être utilisés sous forme de sels, tels que les sels de magnésium, de potassium ou de sodium, qui sont généralement plus faciles à mettre en oeuvre que les bases.

Le brevet EP 652.872 décrit le sel de magnésium de l'ésoméprazole, énantiomère (-) de l'oméprazole, ainsi qu'un procédé de préparation, séparation des diastéréo-isomères et solvolysé dans une solution alcaline. La préparation énantioselective de l'énantiomère (-) de l'oméprazole ou de ses sels de sodium, par oxydation du sulfure correspondant par un hydroperoxyde en présence d'un complexe de titane et d'un ligand chiral est décrite dans le brevet US 5.948.789. Le procédé décrit dans ce brevet permet d'obtenir un mélange enrichi en l'un ou l'autre des énantiomères (-) et (+), selon le ligand utilisé.

Diverses formulations ont été proposées en vue d'améliorer les propriétés ou l'activité des inhibiteurs de la pompe à protons. Par exemple, la demande WO 01.28558 décrit une formulation liquide stable à base d'oméprazole, qui est obtenue en formant *in situ* les sels de sodium ou de potassium en solution dans le polyéthylène glycol, par action d'un hydroxyde sur l'oméprazole. Le médicament ainsi formulé est susceptible d'être utilisé dans les indications usuelles des inhibiteurs de la pompe à protons.

Des travaux récents ont montré que, contrairement à tous les autres inhibiteurs de la pompe à protons tels que, par exemple, l'oméprazole ou le lansoprazole, et de manière inattendue, le ténatoprazole possède une durée d'action nettement prolongée, résultant d'une demi-vie plasmatique environ 7 fois supérieure. Ainsi, les données médicales recueillies montrent que le ténatoprazole apporte un niveau de soulagement des symptômes et de cicatrisation des lésions gastriques supérieur à celui des autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet alors son utilisation efficace

dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, comme indiqué ci-dessus. De plus, il a été montré que chacun des deux énantiomères (+) et (-), ou R et S respectivement, contribue de manière différente aux propriétés du ténatoprazole et que le S-ténatoprazole a des propriétés pharmacocinétiques significativement différentes de celles du racémique et de l'autre énantiomère. Le S-ténatoprazole est décrit dans la demande de brevet français 2.848.555 publiée le 18/06/2004.

Les travaux effectués par la demanderesse ont permis de montrer que le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole présente des propriétés inattendues qui le distinguent du S-ténatoprazole lui même, et des autres inhibiteurs de la pompe à protons, et plus particulièrement une excellente solubilité facilitant les modalités de mise en forme pharmaceutique et améliorant significativement l'absorption et l'efficacité thérapeutique du médicament le contenant.

La présente invention a donc pour objet le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, et son utilisation en thérapeutique humaine ou vétérinaire.

Un autre objet de la présente invention est une solution concentrée de sel de S-ténatoprazole, et plus particulièrement une solution aqueuse dont la concentration en sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole est supérieure ou égale à 50 g/l, et de préférence supérieure ou égale à 100 g/l.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, substantiellement exempt de l'énanthiomère (+) ou (R)- ténatoprazole, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet une composition pour administration par voie orale du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un mélange de diluant, d'agent désintégrant, et de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, ledit mélange formant un noyau, ce noyau étant revêtu d'une pellicule gastrorésistante.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazol, de la solution concentrée le comprenant définie ici ou des compositions pharmaceutiques le comprenant définies ici, pour le traitement, ou dans la fabrication 10 d'un médicament pour le traitement, de pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, de la solution concentrée le comprenant définie ici ou des compositions pharmaceutiques le comprennent définies ici, pour le traitement, ou dans la fabrication d'un médicament pour le traitement, des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-oesophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés, notamment ceux résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à proton.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament procurant une amélioration significative de la cicatrisation ainsi qu'une augmentation de la vitesse de normalisation des modifications histologiques des lésions gastriques et oesophagiennes chez l'animal ou l'homme, et par conséquent une forte diminution 20 des récidives.

4a

L'invention a encore pour objet l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament ayant des propriétés pharmacocinétiques améliorées permettant une posologie d'une seule prise de médicament par jour dans les indications pertinentes, comme indiqué ci-après, en particulier pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans le traitement des ulcères duodénaux, qui nécessitent deux prises, matin et soir, avec les autres inhibiteurs de pompe à protons.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation énantiosélective du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, procurant le sel de l'énantiomère (-) avec une bonne pureté et un rendement satisfaisant.

Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, peut être préparé par oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après



dans laquelle A est un noyau pyridyle substitué et B un noyau imidazo-pyridyle,

au moyen d'un agent oxydant en présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chiral dans un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, conformément au procédé de préparation décrit dans la demande de brevet FR 2.863.611 , suivie d'une salification par l'hydroxyde de sodium.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, le groupe pyridyle A est un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle et B représente un groupe 5-méthoxy-imidazo[4,5-b]pyridyle.

L'oxydant utilisé est de préférence un peroxyde, et par exemple l'eau oxygénée. Suivant une forme avantageuse de réalisation, on utilise de préférence une eau oxygénée à concentration élevée, par exemple supérieure à 30%.

Le catalyseur peut être choisi parmi les catalyseurs tels qu'un complexe d'oxo-vanadium V et plus préférentiellement l'acétylacétonate de vanadium. De tels catalyseurs sont disponibles dans le commerce.

Un ligand tel qu'une base de Schiff dérivée d'un aldéhyde salicylique substitué et d'un amino-alcool chiral est utilisé de préférence en combinaison avec le catalyseur. Le choix du ligand permet d'orienter sélectivement la réaction vers l'énanthiomère voulu. Ainsi, l'utilisation du 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxyméthyl-2-méthyl-propylimino)-méthyl]-phénol permet d'orienter sélectivement la réaction d'oxydation de la 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]thio]-imidazo[4,5-b]pyridine, pour obtenir sélectivement le S-ténatoprazole.

La réaction est effectuée dans un solvant, et de préférence dans un mélange de solvants, en milieu neutre ou faiblement basique, en choisissant un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, choisis dans le groupe constitué par le méthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acetonitrile, l'acétone et la N-méthyl-pyrrolidone ou le toluène, isolément ou en mélange. La base utilisée le cas échéant peut être une amine tertiaire telle que la pyridine, la di-isopropyléthylamine ou la triéthylamine. La création d'oxydation est réalisée aisément à froid ou à température ambiante.

Il est tout particulièrement avantageux d'utiliser le catalyseur à base de vanadium et le ligand en solution dans l'acetonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans u

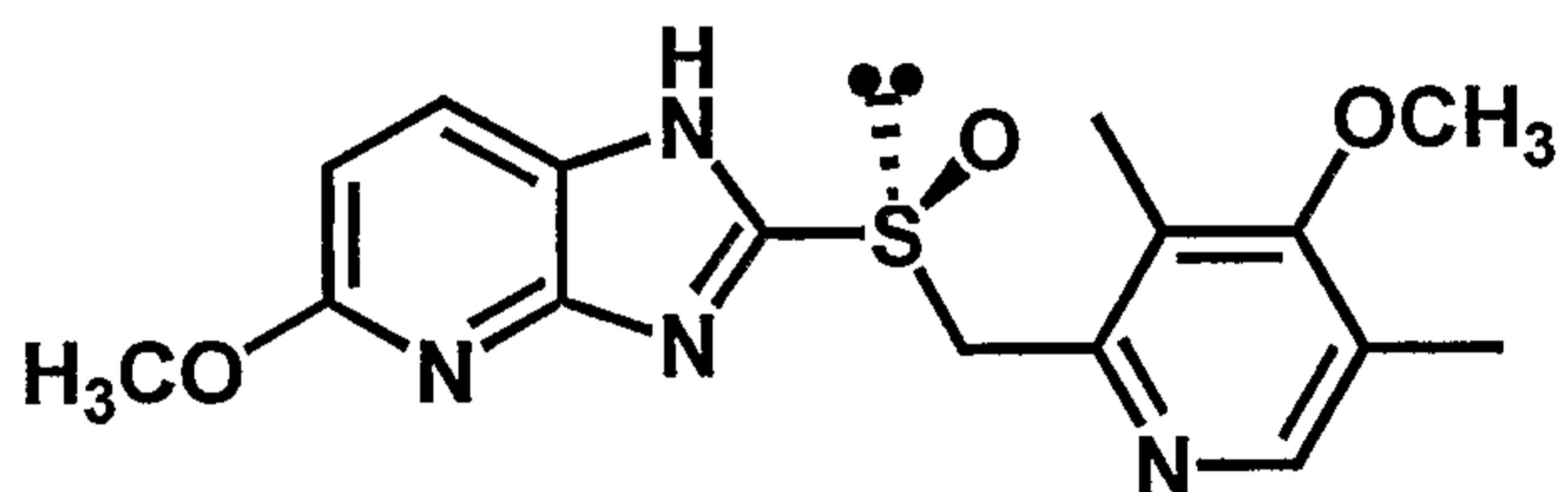
solvant chloré tel que le dichlorométhane, et de réunir les deux solutions, puis de faire agir l'oxydant.

Plus particulièrement, l'oxydation du sulfure de formule (I) permet d'obtenir l'énanthiomère (-), c'est-à-dire le S-ténatoprazole, dans d'excellentes conditions de pureté et de rendement en utilisant un catalyseur à base de vanadium associé à un ligand constitué par le 2,4-di-tert-butyl-6-[1-*R*-hydroxy-méthyl-2-méthyl-propylimino]-méthyl-phénol en solution dans l'acetonitrile, tandis que le sulfure est en solution dans le dichlorométhane. Dans les conditions opératoires, le ligand forme avec le catalyseur métallique un complexe asymétrique où le métal est oxydé par l'oxydant.

La réaction d'oxydation s'effectue aisément à froid ou à température ambiante, de préférence à une température comprise entre 0 et 10°C pour favoriser l'énanthiosélectivité.

Le sulfure de formule (I) ci-dessus utilisé comme produit de départ est un produit connu qui peut être préparé par diverses méthodes décrites dans la littérature, et par exemple par les méthodes décrites dans les brevets EP 254.588 et EP 103.553.

On obtient ainsi le S-ténatoprazole, c'est-à-dire l'énanthiomère lévogyre du ténatoprazole, qui peut être représenté par la formule développée suivante :



25

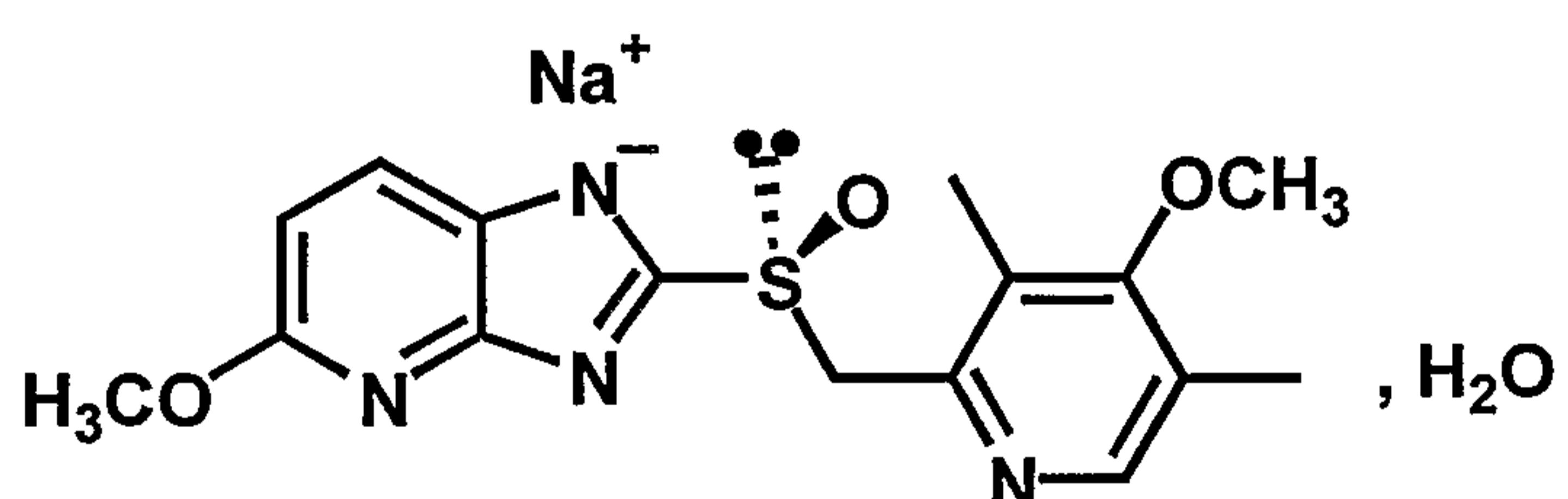
L'énanthiomère (-) du ténatoprazole, ou S-ténatoprazole, correspond à la (-)-5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfanylimidazo[4,5-b]pyridine, ou (-)-ténatoprazole. Cette forme peut être déterminée par les mesures de rotation optique suivant les techniques usuelles. Ainsi, l'angle de rotation optique du (-)-ténatoprazole est lévogyre

dans le diméthylformamide et dans l'acetonitrile, et son point de fusion est de 130°C (décomposition).

Suivant une variante, le S-ténatoprazole peut être obtenu sous forme optiquement pure à partir du mélange racémique, par 5 des techniques bien connues, en utilisant une méthode de séparation appropriée, par exemple par chromatographie préparative sur colonne, comme la chromatographie chirale ou HPLC. Le principe de la méthode de chromatographie chirale repose sur la différence d'affinité existant entre chacun des 10 énantiomères et le sélecteur chiral de la phase stationnaire.

Le mélange racémique utilisable comme matière de départ peut être obtenu par les procédés connus, par exemple suivant le procédé décrit au brevet EP 254.588. Ainsi, il peut être préparé en traitant par un agent oxydant, tel qu'un acide 15 perbenzoïque, le sulfure correspondant provenant de la condensation d'un thiol et d'une pyridine. La réaction se fait de préférence en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant approprié, par exemple l'éthanol, à chaud. Le mélange racémique ainsi obtenu peut être résolu par 20 chromatographie HPLC comme indiqué ci-dessus.

Le S-ténatoprazole obtenu suivant l'une ou l'autre des méthodes ci-dessus est ensuite salifié pour obtenir le sel de formule (II) suivante :



25

Dans la formule ci-dessus, l'atome de sodium peut être fixé sur le deuxième azote du noyau imidazopyridyle à proximité du groupe sulfoxyde, les deux isomères étant en 30 équilibre.

La salification est réalisée par action d'hydroxyde de sodium, sur le S-ténatoprazole, à une température comprise entre 50 et 70°C, de préférence à environ 60°C, dans un

solvant tel que l'eau, le chloroforme, le DMSO ou un solvant protique, par exemple le méthanol ou l'éthanol, puis en faisant précipiter le sel obtenu après élimination du solvant. La réaction est réalisée de préférence sous atmosphère inerte 5 (azote ou argon).

On fait précipiter le sel de manière classique en utilisant un solvant miscible à l'eau et dans lequel le sel est peu soluble, par exemple une cétone telle que l'acétone et la méthyl éthyl cétone. Le sel monohydraté peut être identifié 10 par ses caractéristiques physico-chimiques, comme indiqué plus loin.

Le sel du ténatoprazole racémique peut être préparé par la même méthode afin d'effectuer des essais comparatifs, notamment de solubilité, avec le sel de sodium de l'enantiomère. 15

Les mesures d'analyse thermique et diffraction des rayons X ont permis de caractériser la structure du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, et ont montré l'existence du monohydrate du sel de sodium du S-ténatoprazole qui se 20 différencie significativement des autres formes telles que la forme anhydre, la forme amorphe et les solvates.

Ainsi, d'autres phases cristallisées du sel de sodium peuvent être produites en modifiant les conditions de cristallisation (température, mode d'isolement) et les solvants 25 (modulation de la polarité). Par exemple, l'utilisation de dioxane aboutit à la formation d'un solvate du sel de sodium de l'isomère parfaitement cristallisé et caractérisé. La présence de dioxane dans la maille cristalline semble toutefois inadaptée à l'usage pharmaceutique.

La forme amorphe, dont la préparation est décrite dans l'Exemple 6 ci-après, est non cristallisée, instable et difficilement utilisable dans les compositions pharmaceutiques. 30

Une autre phase cristallisée qui peut être obtenue est le sel de sodium anhydre, décrit dans l'Exemple 4 ci-après. Cependant, l'étude en DVS (Dynamic Vapor Sorption) a montré le 35

caractère instable de ce polymorphe dans des conditions usuelles d'humidité relative, entraînant une déliquescence du produit. En raison de ce caractère d'instabilité, ce polymorphe n'est pas adapté à un usage pharmaceutique, en 5 particulier dans des formulations usuelles.

Le profil thermogravimétrique du sel de sodium montre qu'une fraction variable d'eau (comprise entre 1 et 4%) se désorbe à basse température (de 30°C à 50°C) et constitue une fraction d'eau labile et réversible. La déshydratation d'une 10 molécule d'eau est observée vers 130°C (environ 5% de perte en masse). Le sel de sodium monohydraté a également été caractérisé par DVS (Dynamic Vapor Sorption).

Comme indiqué plus haut, le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole présente une excellente solubilité dans l'eau et 15 les principaux solvants. Ainsi la solubilité dans l'eau est de l'ordre de 140 à 150 g/l à 25°C, et de 240 à 290 g/l à 45°C, qui est considérablement plus élevée que celle du sel de sodium du ténatoprazole racémique (env. 18 à 19 g/l), tandis que celles du ténatoprazole racémique et du S-ténatoprazole 20 sont inférieures à 1 g/l.

Ce résultat est tout à fait inattendu par comparaison avec la solubilité des autres inhibiteurs de la pompe à protons bien connus.

Ainsi, le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole 25 permet de préparer des solutions très concentrées en principe actif médicamenteux, de concentration supérieure à 50 g/l, et de préférence supérieure à 100 g/l. A titre comparatif, le sel de sodium du racémique ne permet pas d'obtenir des concentrations supérieures à 19 g/l à température ambiante.

Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole présente 30 de bonne caractéristiques de stabilité dans des conditions normales de température, de pression et d'hygrométrie. Suivant les conditions d'environnement et de conservation, le rapport stoechiométrique entre le sel de sodium et l'eau peut évoluer 35 et être compris entre 1 et 2. Ainsi, des teneurs en eau correspondant aux formes sesquihydratées et dihydratées

peuvent être détectées. Toutefois, ce phénomène est réversible. La présente demande concerne à la fois le sel de sodium monohydraté et les sels de sodium sesquihydratés et dihydratés du S-ténatoprazole.

Une étude chez le chien, a montré que l'utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet d'obtenir une biodisponibilité très supérieure à celle obtenue avec le S-ténatoprazole, c'est à dire une concentration plus élevée (C_{max}) ainsi qu'une exposition mesurée par l'aire sous courbe des concentrations en fonction du temps (AUC_t) plus élevée pour une même dose. De plus, la libération plus rapide (T_{max} 1,3 heure pour le sel de sodium monohydraté contre 2,5 heures pour le S-ténatoprazole) permet d'atteindre bien plus rapidement des concentrations thérapeutiques, et donc d'améliorer le délai d'action du médicament, favorisant ainsi les possibilités de traitement à la demande.

Ces résultats sont regroupés au tableau ci-dessous comparant le sel de sodium monohydraté (sel) au S-ténatoprazole de base (acide libre).

20

dose	T_{max} h	C_{max} $ng.ml^{-1}$	AUC_t $ng.h.ml^{-1}$
100 mg/kg (sel)	1,3	183 021	822 785
100 mg/kg (acide libre)	2,5	104 751	434 017

L'amélioration permet de diminuer la dose administrée d'un facteur compris entre 1,5 et 2 pour une exposition similaire. Il en résulte que pour une même dose de principe actif, l'efficacité thérapeutique est doublée par l'utilisation du sel de sodium monohydraté selon la présente invention.

Une étude pharmacocinétique sur le chien (n=6) sur 4 semaines, comparant les effets du ténatoprazole racémique et du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole a mis en évidence les propriétés originales de ce dernier.

Les résultats sont regroupés au tableau ci-dessous.

dose	T max h	C max ng.ml ⁻¹	AUC t ng.h.ml ⁻¹
5 mg/kg (sel)	0,5	15 648	42 208
25 mg/kg (sel)	0,5	77 548	148 633
50 mg/kg (sel)	0,7	125 883	323 942
50 mg/kg Ténatoprazole racémique	1,5	50 179	155 592

Dans ce tableau, les abréviations ont les significations usuelles c'est-à-dire que Cmax est la concentration plasmatique maximale, Tmax est le temps (durée) pour lequel la 5 concentration plasmatique maximale est observée, AUCt est l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique.

Ces résultats sont mesurés au 28^{ème} jour d'administration.

Dans cette étude, le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole, aux doses de 5 mg/kg de poids, 25 mg/kg et 50 mg/kg, 10 et le ténatoprazole racémique à la dose de 50 mg/kg, sont administrés sous forme de poudre en gélule.

Ces résultats montrent que le sel de sodium monohydraté a une action plus rapide (Tmax plus court) que le racémique quelle que soit la dose utilisée, et procure une valeur de 15 l'AUC et du Cmax deux fois plus importante pour la même dose.

Ces résultats ont été confirmés par une étude clinique chez l'homme (n=6), au cours de laquelle on a successivement administré à des patients une dose unique constituée par : a) des gélules de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole sous forme gastrorésistante suivant une technique classique, b) le même sel de sodium monohydraté conditionné en poudre (non gastroprotégée), et c) du ténatoprazole racémique non salifié, également en gélules contenant une poudre non gastro-protégée.

25 Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-après.

Formulation	Cmax ng.ml ⁻¹	AUC _{inf} ng.h.ml ⁻¹	T _{1/2} h
a)	5340	50844	7,81
b)	3199	31223	8,36
c)	2488	21058	7,29

AUC_{inf} est l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique calculée de l'administration jusqu'à l'infini, avec extrapolation de la phase terminale, et T_{1/2} est la demi-vie plasmatique.

On constate donc que le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole, même non gastroprotégé, apporte une amélioration significative des paramètres.

Ces résultats confirment ceux des études chez l'animal et démontrent que le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet d'augmenter l'exposition (AUC) d'environ 50% par rapport au ténatoprazole racémique. Il en est de même pour la concentration maximale (Cmax).

Ainsi, le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole non seulement possède des propriétés pharmacocinétiques différentes, mais permet de diminuer la dose d'environ un tiers pour une efficacité comparable.

Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, dans le traitement des pathologies indiquées ci-après, peut être administré sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. En particulier, l'excellente solubilité du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet de l'administrer par voie intraveineuse et d'assurer ainsi une biodisponibilité maximale du médicament.

Les formulations usuelles de la technique pharmaceutique peuvent être utilisées, et par exemple des comprimés ou des gélules contenant le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale

contenant le sel de sodium du ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel.

Suivant une forme avantageuse, on peut préparer des granulés gastrorésistants qui peuvent être insérés dans une 5 gélule ou incorporés dans une formulation de comprimés. Les granulés gastrorésistants peuvent être par exemple préparés en appliquant une couche de polymère adapté, tel qu'un polymère cellulosique ou méthacrylique, et par exemple l'Eudragit® sur un noyau neutre portant une couche contenant le principe 10 actif.

Suivant une autre forme particulièrement adaptée à la caractéristique de solubilité du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, le noyau est constitué d'un mélange de diluant, par exemple un diluant cellulosique, d'agent désinté- 15 grant, et de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole, ce noyau étant revêtu d'une pellicule gastrorésistante, par exemple en acétophtalate ou en méthacrylate.

L'agent désintégrant peut être un polymère cellulosique, tel qu'un polymère de carboxyméthyl cellulose, par exemple la croscarmellose sodique. Le diluant utilisé est de préférence 20 un excipient pour compression directe, qui évite le recours à une étape de granulation par voie humide. L'enrobage gastro-résistant peut être en Eudragit®.

Une telle formulation est conçue pour libérer le principe 25 actif en moins de 25 minutes environ à pH 6,8, c'est-à-dire dans le duodénum après passage dans l'estomac à pH plus acide.

Suivant une autre caractéristique, le sel de sodium monohydraté présente une relative stabilité en milieu acide, qui 30 le distingue des autres inhibiteurs de la pompe à proton. Cette propriété permet d'utiliser le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole dans des formulations sans enveloppe gastrorésistante, selon le mode de traitement souhaité. De telles formulations présentent une pharmacocinétique optimisée et procurent un compromis idéal entre la libération du 35 principe actif, son action immédiate et sa relativement faible dégradation dans l'estomac. Elles permettent ainsi de mettre à

la disposition du praticien une alternative aux formulations gastrorésistantes décrites plus haut.

Le sel de sodium monohydraté du ténatoprazole peut être utilisé dans la fabrication de médicaments pour le traitement de pathologies digestives, en particulier celles où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée, pour le traitement des symptômes et lésions du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives résistant aux autres inhibiteurs de la pompe à protons.

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 10 et 80 mg, plus préférentiellement entre 15 et 40 mg, de principe actif par jour.

L'excellente solubilité du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole permet d'assurer une meilleure absorption du principe actif, et donc une meilleure biodisponibilité.

En particulier, la biodisponibilité du principe actif dans une forme pour administration par voie orale, telle que comprimé ou gélule, est proche de celle obtenue par administration par voie intraveineuse, ce qui induit une grande efficacité du produit.

La préparation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole est décrite ci-après, ainsi que ses propriétés originales, afin d'illustrer la présente invention, sans en limiter la portée.

Exemple 1

Préparation du (S)-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 5 L, on introduit 3 L de dichlorométhane puis 360 g de 5-méthoxy-2-[[4-méthoxy-3,5-diméthyl]-2-pyridyl]méthyl]thio]imidazo[4,5-b]pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 30 min.

Dans un ballon de 2 L, on introduit successivement 700 mL d'acetonitrile, 5,22 g de 2,4-di-tert-butyl-6-[1-R-hydroxy-méthyl-2-methyl-propylimino]-méthyl]-phénol, puis 2,90 g de

vanadyl acétylacétonate. Le mélange est agité à l'air, à température ambiante. Après 30 min d'agitation cette solution est additionnée à la précédente.

A ce mélange, sous agitation, on additionne 135 mL d'eau oxygénée à 30% pendant 20 h à température ambiante. Après séparation de la phase aqueuse, la phase organique est lavée deux fois à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite. On obtient 283 g de l'énanthiomère recherché, avec un excès énantiomérique supérieur à 80% (rendement 75%). On effectue deux recristallisations successives dans un mélange méthanol/eau ou DMF/acétate d'éthyle et on obtient l'énanthiomère avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

T_F : 127,5°C

$[\alpha]_D$: -182 (c 0,1, DMF)

Spectre UV (méthanol-eau) : λ_{max} : 272 nm (ϵ = 6180), 315 nm (ϵ = 24877).

Infra-rouge (KBr) : 3006, 1581, 1436, 1364, 1262 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (KOH, référence: 3-(triméthylsilyl)-1-propanesulfonate de sodium) δ (ppm) : 13,2 ; 15,0 ; 56,6 ; 60,8 ; 62,6 ; 107,2 ; 129,5 ; 130,4 ; 131,9 ; 135,1 ; 150,5 ; 151,4 ; 156,9 ; 160,7 ; 163,0 ; 166,6.

RMN ^1H (DMSO d_6 , référence : TMS) δ (ppm) : 2,20 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,80 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J 8,5 Hz, 1 H), 8,16 (s, H), 13,92 (s, 1H).

25

Exemple 2

Préparation du sel de sodium monohydraté du S-(-)-ténatoprazole

Dans un ballon de 50 ml équipé d'un agitateur, d'une sonde de température et d'un refroidisseur, on introduit 1,0 g de S-(-)-ténatoprazole obtenu comme indiqué dans l'Exemple 1, on ajoute 1,0 ml d'eau puis 0,6 ml d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse (5 M) à température ambiante, en procédant sous agitation lente.

Le mélange réactionnel est porté à 60°C et maintenu sous agitation pendant 2,5 heures. On obtient un liquide huileux

qui est refroidi à température ambiante, puis le solvant est éliminé sous pression réduite à 40°C dans un évaporateur rotatif. Après addition de 6 ml d'acétone et agitation, le produit de couleur jaune pâle précipite et est recueilli par 5 filtration sur verre fritté puis rincé avec 2,0 ml d'acétone ou de diéthyl éther.

Après séchage à 40°C sous pression réduite pendant 20 h, on obtient 1,1 g de sel de sodium monohydraté du S-ténato-prazole avec un rendement supérieur à 90%.

10 La caractérisation du sel de sodium monohydraté a été faite par analyse thermique et par diffraction X.

Point de fusion T_f : 235°C (méthode des capillaires ; appareil Büchi B545)

Teneur en eau 5,8% (Karl Fischer)

15 Excès énantiomérique : supérieur à 99% (chromatographie chirale)

RMN 1H (DMSO d_6 , référence : TMS) δ (ppm) : 8.23 (1H, s) ; 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) ; 6.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) ; 4.73 (1H, d, $J = 12.9$ Hz) ; 4.37 (1H, d, $J = 12.9$ Hz) ; 3.82 (3H, s) ; 3.70 (3H, s) ; 2.22 (3H, s) ; 2.21 (3H, s).

20 Analyse thermogravimétrique :

L'analyse thermogravimétrique est réalisée au moyen d'une thermobalance Netzscht SCA 409 PC/PG. Les mesures sont effectuées dans un creuset en aluminium, entre 20 et 150°C avec une 25 vitesse d'échauffement de 2°/min sous atmosphère d'azote.

Le profil thermogravimétrique fait apparaître trois étapes successives :

- entre 10 et 40°C : évaporation, perte de 1,35% d'eau
- entre 90 et 130°C : déshydratation, perte de 4,65%
30 (désorption d'une molécule d'eau)
- entre 160 et 230°C : dégradation, perte de 9,42%.

Diagramme de diffraction RX :

L'analyse a été faite au moyen d'un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode en cuivre, tension 40 kV, intensité 35 30 mA, température ambiante, domaine de mesures de 3 à 30°,

incrémentation entre chaque mesure $0,04^\circ$, temps de mesure par pas 4 s).

Le tableau des valeurs mesurées est indiqué ci-après :

Sel de sodium monohydraté du S-Ténatoprazole			
Angle 2-Theta °	valeur d (Angstrom)	Intensité (Coups)	Intensité (%)
5,965	14,80418	508	2,9
6,585	13,41257	17768	100
10,389	8,50818	446	2,5
12,891	6,8615	1352	7,6
13,264	6,66969	670	3,8
15,341	5,77085	676	3,8
17,294	5,12337	507	2,9
19,247	4,60779	444	2,5
19,896	4,45871	1763	9,9
20,925	4,24174	740	4,2
21,6	4,11076	627	3,5
21,824	4,06909	609	3,4
22,316	3,98048	484	2,7
22,885	3,88278	1106	6,2
23,457	3,78939	2731	15,4
25,479	3,49302	637	3,6
26,151	3,40479	864	4,9
26,636	3,34392	709	4
27,506	3,2401	380	2,1
28,32	3,14875	396	2,2
28,526	3,12648	467	2,6
29,708	3,00467	570	3,2

5

Le sel de sodium monohydraté a également été caractérisé par DVS (Dynamic Vapor Sorption).

Les enregistrements sont réalisés sur un appareil SMS (Surface Measurement System) ayant les caractéristiques suivantes :

- capacité maximum : 1,5 g
- sensibilité : 0,1 µg
- plage de température : 5 – 48 °C
- plage d'humidité : 0 – 98% HR
- précision : 1% HR

Cette technique permet de déterminer l'aptitude d'un produit à s'hydrater, se déshydrater, se solvater et se désolvater en mesurant la prise ou la perte de masse en

fonction de l'atmosphère contrôlée en teneur d'eau ou de solvant à une température moyenne.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après :

Humidité résiduelle %	Prise en eau (p/p%)	
	Absorption	Désorption
20	3.75	4.40
40	4.45	4.52
60	4.62	4.63
80	4.71	4.71

5 Ces résultats montrent que la stoechiométrie de la phase monohydratée est maintenue de 20 à 80% d'humidité relative sans apparition de phénomène de déliquescence, contrairement à la phase anhydre (voir Exemple 3). Ceci montre l'excellente stabilité du sel de sodium monohydraté en présence d'humidité.

10 Dans des conditions de forte humidité relative, supérieure à 80%, la stoechiométrie du sel de sodium du S-ténatoprazole peut évoluer, le nombre de molécules d'eau pouvant être compris entre 1 et 2. Cette forme, qui entre également dans le cadre de la présente invention, présente un diagramme 15 de diffraction X analogue à celui présenté ci-dessus :

Sel de sodium monohydraté du S-Tenatoprazole + Seconde hydratation partielle			
Angle 2-Theta °	valeur d (Angstrom)	Intensité (Coups)	Intensité (%)
5,921	14,91531	497	3
6,586	13,40893	16710	100
12,867	6,87461	1252	7,5
13,275	6,6642	675	4
17,269	5,13084	501	3
19,203	4,61808	590	3,5
19,941	4,44894	1967	11,8
20,999	4,22702	946	5,7
23,509	3,78109	1685	10,1
25,511	3,48876	457	2,7
26,262	3,39065	650	3,9
26,727	3,33264	729	4,4
27,544	3,23569	707	4,2
28,602	3,11837	471	2,8
29,765	2,99907	675	4

Exemple 3**Préparation du sel de sodium monohydraté
du S-(-)-ténatoprazole**

Suivant une variante du procédé de l'Exemple 2, on 5 prépare le sel de sodium monohydraté en procédant comme indiqué ci-après.

Dans un ballon tricol de 250 ml muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une sonde de température, on charge 25 ml de chloroforme. On ajouter 10 g de S-Tenatoprazole obtenu comme 10 indiqué dans l'Exemple 1, et on maintient sous agitation jusqu'à solubilisation dans le chloroforme. On refroidit sur bain eau / glace à 4-5°C, puis on ajoute 150 ml d'acétone et on maintient à 4-5°C.

On ajoute sous agitation 3.85 g de lessive de soude (30%) 15 en maintenant la température à 4-5°C, puis on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante (20-25°C) en maintenant le milieu sous agitation pendant 16 heures. On observe un début de précipitation après une heure de contact.

Le milieu réactionnel est refroidi à une température de 20 4-5°C sur bain de glace et maintenu sous agitation pendant 4 heures. Après filtration du milieu réactionnel sur verre fritté, on recueille une poudre qui est rincée avec 15 ml d'acétone préalablement glacé. Après séchage dans une étuve sous vide à 60°C une nuit, on obtient environ 10 g de produit 25 sous forme de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole avec un rendement supérieur à 90%.

Les caractéristiques du sel sont identiques à celles de l'Exemple 2.

30

Exemple comparatif 4**Préparation du sel de sodium anhydre
du S-(-)-ténatoprazole**

A partir du S-(-)-ténatoprazole de l'Exemple 1, et en procédant comme décrit dans l'Exemple 2, on fait réagir 35 l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sur le S-ténatopra-

zole à 60°C pour obtenir un liquide huileux qui est repris dans l'acétone après élimination de l'eau sous pression réduite, puis rincé et séché. Le produit obtenu est mis en suspension dans un mélange méthanol / acetonitrile (25/75) à 5 50°C, puis on refroidit à 5°C pour former un précipité blanc qui est recueilli par filtration, en opérant à l'abri de l'humidité.

Rendement de cristallisation : 85%.

Le diagramme de diffraction RX, effectué sur un équipement de 10 type Brüker D5000 (anticathode Cuivre, 40V 30mA), procure les résultats suivants :

Angle (°) 2-Theta	valeur de d	Intensité
6,6	13,3	100
9,5	9,3	1
14,3	6,2	2
15,1	5,9	2
15,9	5,6	2
17,4	5,1	1
18,3	4,8	2
19,9	4,5	8
20,9	4,2	2
21,4	4,1	2
22,1	4,0	1
22,7	3,9	2
22,9	3,9	2
23,9	3,7	2
24,9	3,6	1
26,4	3,4	2
27,2	3,3	2
27,6	3,2	1
29,5	3,0	2
30,5	2,9	1
36,3	2,5	1

Caractéristiques de DVS (les enregistrements sont effectués 15 dans les mêmes conditions que dans l'Exemple 2) :

Humidité résiduelle %	Prise en eau (p/p%)	
	Absorption	Désorption
0	0.00	3.41
20	0.12	12.09
40	0.25	16.45
60	0.65	19.14
80	24.86	24.86

On constate qu'au-delà de 60% d'humidité relative (humidité résiduelle) la phase anhydre devient déliquescente de manière irréversible, au contraire de la phase monohydratée.

5

Exemple comparatif 5

Préparation du solvate 1,4-dioxane / sel de sodium du S-(-)-ténatoprazole

A partir du S-(-)-ténatoprazole de l'Exemple 1, on fait réagir l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sur le S-10 ténatoprazole à 60°C suivant la méthode décrite dans l'Exemple 2, pour obtenir un liquide huileux qui est repris dans l'acétone après élimination de l'eau sous pression réduite, puis rincé et séché.

Le produit ainsi obtenu est mis en suspension dans un volume suffisant de 1,4-dioxane à 25°C (1 g pour environ 15 100 ml de dioxane). On laisse concentrer lentement la suspension à température ambiante pendant 48 heures puis on filtre pour obtenir le solvate 1,4-dioxane / sel de sodium (1/1) sous forme de poudre blanche.

20 Analyse thermogravimétrique :

L'analyse thermogravimétrique est réalisée dans les conditions décrites dans l'Exemple 2.

Dans une première étape on observe une évaporation.

Dans une deuxième étape, de 70 à 100°C, se produit la 25 désolvatation du 1,4-dioxane. La perte de masse dans les 3ème et 4ème étapes justifie la stoechiométrie du solvate 1/1.

Diagramme de diffraction RX :

Le diagramme de diffraction RX est effectué sur un équipement de type Brüker D5000 (anticathode Cuivre, 40V 30 30mA). Les résultats sont indiqués ci-après.

Angle (°) 2-Theta	Valeur de d	Intensité
7,7	11,5	12
11,5	7,7	39
12,6	7,0	100
13,1	6,8	9
13,3	6,6	8
14,2	6,2	8
14,6	6,1	5
15,2	5,8	17
15,5	5,7	20
17,5	5,1	17
18,2	4,9	15
18,8	4,7	7
20,4	4,4	6
23,3	3,8	57
24,1	3,7	36
25,0	3,6	5
26,5	3,4	7
26,8	3,3	14
34,7	2,6	12
35,3	2,5	13
36,0	2,5	8

Exemple comparatif 6

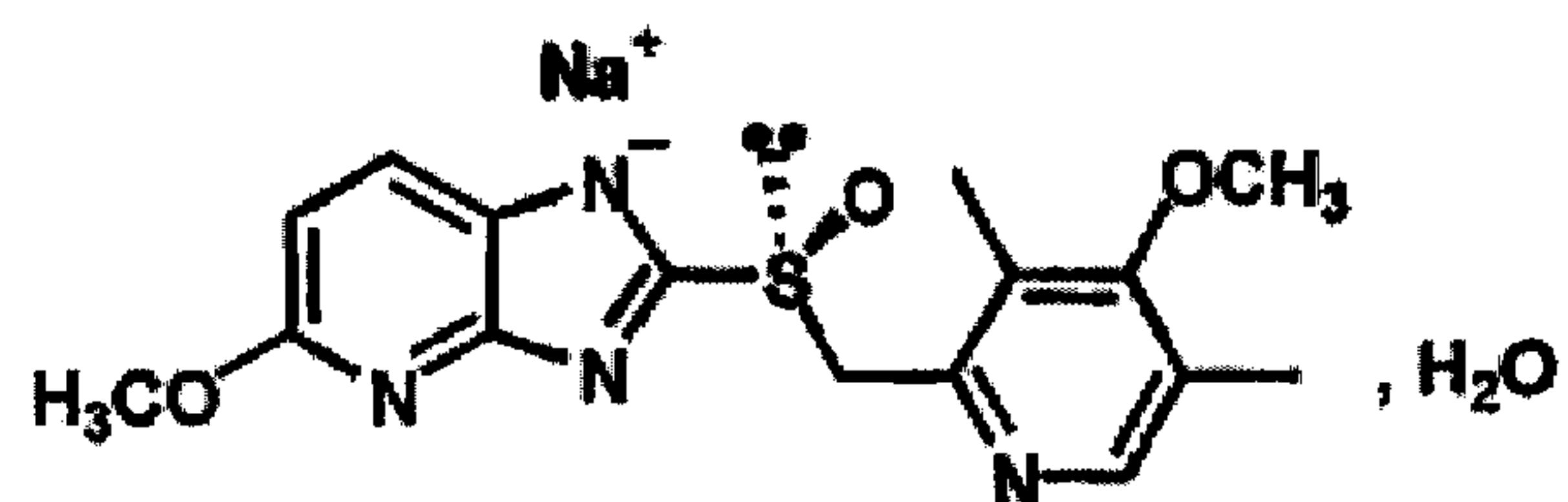
Préparation du sel de sodium amorphe
du S-(-)-ténatoprazole

5 Dans un ballon de 50 ml contenant 1,0 g de S-(-)-ténatoprazole obtenu comme indiqué dans l'Exemple 1, on ajoute 1,0 ml d'eau puis 0,6 ml d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse (5 M) à température ambiante.

10 Le mélange réactionnel est porté à 60°C et maintenu sous agitation pendant 2,5 heures. On obtient un liquide huileux qui est refroidi à température ambiante, puis le solvant est éliminé sous pression réduite à 40°C. Après addition de 5 ml d'eau et agitation, le sel amorphe précipite et est recueilli par filtration. Le spectre de diffraction des rayons-X 15 effectué ne présente pas de bande de diffraction.

REVENDICATIONS

1. Le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, représenté par la formule générale (II) ci-après :



2. Solution concentrée de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole, caractérisée en ce que la concentration en sel monohydraté est supérieure ou égale à 50 g/l.

3. Solution concentrée selon la revendication 2, caractérisée en ce que la concentration en sel monohydraté est supérieure ou égale à 100 g/l.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole selon la revendication 1, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de dose unitaire contenant 10 à 80 mg du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole selon la revendication 1.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que la dose unitaire est comprise entre 15 et 40 mg.

7. Utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

8. Utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

9. Utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-œsophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés.

10. Utilisation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole pour le traitement des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-œsophagien, les 10 hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés.

11. Procédé de préparation du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, caractérisé en ce que l'on fait agir l'hydroxyde de sodium sur le S-ténatoprazole dans un solvant, à une température comprise entre 50 et 70 °C, puis on fait précipiter le sel obtenu après élimination du solvant.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la température réactionnelle est d'environ 60 °C.

13. Procédé selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que le solvant est l'eau, le chloroforme, le DMSO, le méthanol ou l'éthanol.

14. Procédé de préparation énantiosélective du sel de sodium monohydraté du 20 S-ténatoprazole, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer une oxydation énantiosélective d'un sulfure de formule générale (I) ci-après :



dans laquelle A est un groupe 4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyle et B représente un groupe 5-méthoxy-imidazo [4, 5-b] pyridyle, au moyen d'un agent oxydant en

présence d'un catalyseur à base de vanadium et d'un ligand chiral dans un solvant spécifique du sulfure et un solvant spécifique du ligand, suivie d'une salification par l'hydroxyde de sodium, pour obtenir le sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole.

15. Composition pharmaceutique pour administration par voie orale du sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'un mélange de diluant, d'agent désintégrant, et de sel de sodium monohydraté de S-ténatoprazole, ledit mélange formant un noyau, ce noyau étant revêtu d'une pellicule gastrorésistante.

10 16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que le diluant est un diluant cellulosique.

17. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que le diluant est un excipient pour compression directe.

18. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est un polymère cellulosique.

19. Composition selon la revendication 18, dans laquelle le polymère cellulosique est un polymère de carboxyméthyl cellulose.

20. Composition selon la revendication 18 ou 19, caractérisée en ce que l'agent désintégrant est la croscarmellose sodique.

20 21. Utilisation de la solution concentrée de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole telle que définie dans la revendication 2 ou 3 pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

22. Utilisation de la solution concentrée de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole telle que définie dans la revendication 2 ou 3 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

23. Utilisation de la solution concentrée de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole telle que définie dans la revendication 2 ou 3 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-œsophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés.

10 24. Utilisation de la solution concentrée de sel de sodium monohydraté du S-ténatoprazole telle que définie dans la revendication 2 ou 3 pour le traitement des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-œsophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés.

25. Utilisation de la composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 4 à 6 et 15 à 20, pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

20 26. Utilisation de la composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 4 à 6 et 15 à 20, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives où une inhibition de la sécrétion acide doit être intense et prolongée.

27. Utilisation de la composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 4 à 6 et 15 à 20, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-œsophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés.

28. Utilisation de la composition pharmaceutique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 4 à 6 et 15 à 20, pour le traitement des pathologies digestives choisies parmi le reflux gastro-œsophagien, les hémorragies digestives et les dyspepsies, chez des patients polymédicamentés.

