



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 290 921**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05778749 .1**

86 Fecha de presentación : **17.06.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1664044**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Sal de sodio monohidrato del S-tenatoprazol y aplicación como inhibidor de la bomba de protones.**

30 Prioridad: **17.06.2004 FR 04 06617**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

73 Titular/es: **Sidem Pharma
63, rue de Rollingergrund
2441 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es: **Cohen, Avraham;
Schutze, François;
Charbit, Suzy;
Martinet, Frédéric;
Ficheux, Hervé y
Homerin, Michel**

74 Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

ES 2 290 921 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sal de sodio monohidrato del S-tenatoprazol y aplicación como inhibidor de la bomba de protones.

La presente invención hace referencia a una sal de tenatoprazol, y, más en particular, a una sal monohidratada del enantiómero (-) del tenatoprazol, o S-tenatoprazol, y a un procedimiento para su preparación, así como a su aplicación en terapéutica humana y veterinaria, especialmente como inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento del reflujo gastro-esofágico, de las hemorragias digestivas y de las dispepsias.

Han sido ya descritos en la literatura diferentes derivados de sulfóxidos, y especialmente piridinil-metil-fulnilbencimidazoles por sus propiedades terapéuticas que permiten imaginar su utilización como medicamentos dotados de propiedades inhibitorias de la bomba de protones, es decir, como medicamentos destinados a inhibir la secreción de ácido gástrico y que resultan útiles para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales.

El omeoprazol, o 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol que aparece descrito en la patente EP 005.129, constituye uno de los primeros derivados conocidos de la serie de los inhibidores de la bomba de protones, dotado de propiedades inhibitorias de la secreción ácida gástrica, siendo ampliamente utilizado como anti-ulceroso en terapéutica humana. Entre los otros derivados conocidos de los piridinil-metil-sulfinilbencimidazoles con una estructura similar, es posible citar, por ejemplo, el rabeprazol, el pantoprazol, y el lansoprazol.

El tenatoprazol, o 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]imidazo[4,5-b]piridina, que aparece descrito en la patente EP 254.588, forma asimismo parte de los medicamentos considerados como inhibidores de la bomba de protones, pudiendo ser utilizado en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, de las hemorragias digestivas y de las dispepsias.

Estos sulfóxidos presentan una asimetría a nivel del átomo de azufre y en consecuencia pueden presentarse bajo la forma de una mezcla racémica de dos enantiómeros, o bajo la forma de uno u otro de los enantiómeros. Estos enantiómeros pueden ser utilizados de una manera clásica bajo la forma de sales, tales como las sales de magnesio, de potasio o de sodio, que resultan por lo general más fáciles de utilizar en la práctica que las bases.

En la patente EP 652.872 aparece descrita la sal de magnesio del esomeprazol, enantiómero (-) del omeprazol, así como un procedimiento de preparación, separación de los diaesterio-isómeros y solvolisis en una solución alcalina. La preparación enantioselectiva del enantiómero (-) del omeprazol o de sus sales de sodio, por oxidación del sulfuro correspondiente por un hidroperóxido en presencia de un complejo de titanio y de un ligante quiral aparece descrita en la patente US 5.948.789. El procedimiento que se describe en esta patente permite obtener una mezcla enriquecida en uno u otro de los enantiómeros (-) y (+), según el ligante que en cada caso se utilice.

Han sido ya propuestas diferentes formulaciones en vistas a mejorar las propiedades o la actividad de los inhibidores de la bomba de protones. Por ejemplo, en la solicitud WO 01.28558 se describe una formulación líquida estable a base de omeoprazol, que se obtiene formando "*in situ*" las sales de sodio o de potasio en disolución en polietileno glicol, por la acción de un hidróxido sobre el omeoprazol. El medicamento formulado de esta manera es susceptible de ser utilizado en las indicaciones usuales de los inhibidores de la bomba de protones.

Unos trabajos recientes han puesto de manifiesto que, contrariamente a lo que ocurre con todos los otros inhibidores de la bomba de protones tales como, por ejemplo, el omeoprazol o el lansoprazol, y de una manera inesperada, el tenatoprazol posee una duración de acción claramente más prolongada, como resultado de una semi-vida plasmática aproximadamente siete veces superior. Así, los datos medicinales recogidos ponen de manifiesto que el tenatoprazol proporciona un nivel de alivio de los síntomas y de cicatrización de las lesiones gástricas superior a las de los restantes medicamento pertenecientes a la misma clase terapéutica de los inhibidores de la bomba de protones, lo que pueda ser eficazmente utilizado en el tratamiento de los síntomas atípicos y esofágicos del reflujo gastro-esofágico, de las hemorragias digestivas y de las dispepsias, tal como se ha indicado anteriormente. Además, ha podido demostrarse que cada uno de los enantiómeros (-) y (+), o R y S, respectivamente, contribuye de una manera diferente a las propiedades del tenatoprazol y que el S-tenatoprazol presenta unas propiedades farmacocinéticas significativamente diferentes de las del racémico y del otro enantiómero. El S-tenatoprazol aparece descrito en la solicitud de patente francesa 2.848.555 publicada el 18 de junio del 2004.

Los trabajos llevados a cabo por la demandante han permitido poner de manifiesto que la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol presenta unas propiedades inesperadas que le distinguen del propio S-tenatoprazol así como de otros inhibidores de la bomba de protones, y más en particular, presenta un excelente grado de solubilidad que facilita las modalidades de presentación en forma farmacéutica, mejorando sensiblemente la absorción y la eficacia terapéutica del medicamento que lo contiene.

La presente invención tiene pues por objeto la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, así como su utilización en terapéutica humana o veterinaria.

Otro objeto de la presente invención está constituido por una solución concentrada de sal de S-tenatoprazol, y, más en particular, por una solución acuosa en la que la concentración de sal de sodio monohidrato de S-tenatoprazol es superior o igual a 50 g/l, y, de preferencia, superior o igual a 100 g/l.

La invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que comprende la sal de sodio monohidratada de S-tenatoprazol, sustancialmente exento del enantiómero (+) o R-tenatoprazol, asociada a uno o varios excipientes y soportes farmacéuticamente aceptables.

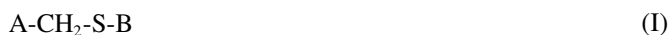
La invención tiene asimismo por objeto la utilización de la sal de sodio monohidrata del S-tenatoprazol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías digestivas donde una inhibición de la secreción ácida debe ser intensa y prolongada para el tratamiento de los síntomas y las lesiones del reflujo gastroesofágico, de las hemorragias digestivas que sean resistentes a los otros inhibidores de la bomba de protones, así como para el tratamiento de estas enfermedades en los pacientes polimedicamentados.

La invención tiene asimismo por objeto la utilización de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol para la fabricación de un medicamento que proporcione una mejora significativa de la cicatrización así como un aumento de la velocidad de normalización de las modificaciones histológicas de las lesiones gástricas o esofágicas en los animales o en el hombre, proporcionando, consecuentemente, una notable disminución de las recaídas.

La invención tiene además por objeto la utilización de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol para la fabricación de un medicamento dotado de unas propiedades farmacocinéticas mejoradas permitiendo una posología de una única toma de medicamento cada día en las indicaciones pertinentes tal como se indicará a continuación, en particular para la erradicación del *helicobacter pylori* en el tratamiento de las úlceras duodenales, que requieren dos tomas, por la mañana y por la noche, con los otros inhibidores de la bomba de protones.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para la preparación enantioselectiva de la sal de sodio monohidratada del enantiómero (-) con un buen grado de pureza y con un rendimiento satisfactorio.

La sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol puede prepararse por oxidación enantioselectiva de un sulfuro de fórmula general (I) que se inserta a continuación



en la que A es un núcleo piridilo sustituido y B un núcleo imidazo-piridilo,

por medio de un agente oxidante en presencia de un catalizador a base de vanadio y de un ligante quiral en un disolvente específico del sulfuro y un disolvente específico del ligante, de acuerdo con el procedimiento de preparación que aparece descrito en la solicitud de patente FR 2,863.611, seguido de una salificación por medio del hidróxido de sodio.

En la forma general (I) que se ha indicado anteriormente, el grupo piridilo A es un grupo 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil y B representa un grupo 5-metoxi-imidazol[4,5-b]piridilo.

Preferentemente, el oxidante utilizado es un peróxido, tal como, por ejemplo, agua oxigenada. De acuerdo con una forma ventajosa de realización, se utiliza preferentemente agua oxigenada con una concentración elevada, tal como, por ejemplo, superior a un 40%.

El catalizador puede elegirse entre los catalizadores tales como un complejo de oxo-vanadio V y, más preferentemente, el acetilacetato de vanadio. Los catalizadores de este tipo pueden hallarse en el comercio.

Puede utilizarse preferentemente un ligante tal como una base de Schiff derivada de un aldehído salicílico sustituido y de un amino-alcohol en combinación con el catalizador. La elección del ligante permite orientar selectivamente la reacción de oxidación hacia el enantiómero que se desee. Así, la utilización del 2,4-di-tert-butil-6-[1-R-hidroxi-metil-2-metil-propilimino)-metil]-fenol permite orientar selectivamente la reacción de oxidación de la 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiol]-imidazo[4,5-b]piridina, para obtener selectivamente el S-tenatoprazol.

La reacción se lleva a cabo en un disolvente, y preferentemente en una mezcla de disolventes, en un medio neutro o débilmente básico, eligiendo un disolvente específico del sulfuro y un disolvente específico del ligante, escogidos dentro del grupo constituido por el metanol, el tetrahidrofurano, el diclorometano, el acetonitrilo, la acetona y la N-metil-pirrolidina o el tolueno, de manera aislada o formando una mezcla. La base que en su caso se utilice puede ser una amina terciaria tal como la piridina, la di-isopropiletilamina o la trietilamina. La reacción de oxidación puede fácilmente realizarse en frío o a la temperatura ambiente.

Resulta muy particularmente ventajoso utilizar el catalizador a base de vanadio y el ligante en solución en acetonitrilo, mientras que el sulfuro se halle en solución en un disolvente dorado tal como el dicloro-metano, y reunir las dos soluciones, y después hacer reaccionar el oxidante.

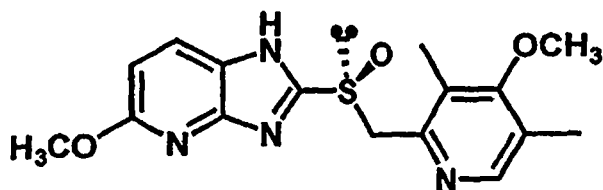
Más en particular, la oxidación del sulfuro de fórmula (I) permite obtener el enantiómero (-), es decir, el S-tenatoprazol, en unas excelentes condiciones de pureza y de rendimiento utilizando un catalizador a base de vanadio asociado a un ligante constituido por el 2,4-di-tert-butil-6-[1-R-hidroxi-metil-2-metil-propilimino)-metil]-fenol en disolución en acetonitrilo, mientras que el sulfuro se halla en disolución en diclorometano. En las condiciones operati-

vas, el ligante forma con el catalizador metálico un complejo asimétrico en el que el metal se halla oxidado por el oxidante.

La reacción de oxidación se lleva a cabo fácilmente en frío o a la temperatura ambiente, preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C para favorecer la enantioselectividad.

El sulfuro de fórmula (I) precedente que se utiliza como producto inicial es un producto conocido que puede prepararse utilizando diferentes métodos que se hallan ya descritos en la literatura, tal como, por ejemplo, a través de los métodos que aparecen descritos en las patentes EP 254.588 y EP 103.553.

Se obtiene de esta manera el S-tenatoprazol, es decir, el enantiómero levógiro del tenatoprazol, que puede representarse por medio de la siguiente fórmula desarrollada

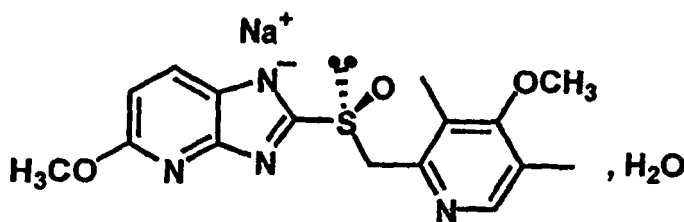


El enantiómero (-) del tenatoprazol, o S-tenatoprazol, corresponde a la (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]imidazo[4,5-b]piridina, o (-)-tenatoprazol. Esta forma puede determinarse por las medidas de rotación óptica siguiendo las técnicas usuales. Así, el ángulo de rotación óptica del (-)-tenatoprazol es levógiro en la dimetilformamida y en el acetonitrilo, y su punto de fusión es de 130°C (descomposición).

De acuerdo con una variante, el S-tenatoprazol puede ser obtenido bajo una forma ópticamente pura a partir de la mezcla racémica, siguiendo unas técnicas en sí bien conocidas, utilizando un método de separación apropiado, por ejemplo, por cromatografía preparativa sobre columna, tal como la cromatografía quiral o HPLC. El principio del método de cromatografía quiral descansa sobre la diferencia de afinidad existente entre cada uno de los enantiómeros y el selector quiral de la fase estacionaria.

La mezcla racémica que se utiliza como materia inicial puede obtenerse a través de los procedimientos conocidos, por ejemplo siguiendo el procedimiento que aparece descrito en la patente EP 254.588. Así, resulta posible obtenerlo tratando con un agente oxidante, tal como un ácido perbenzóico, el sulfuro correspondiente proveniente de la condensación de un tiol y de una piridina. La reacción se realiza de preferencia en presencia de una base tal como el hidróxido de potasio, en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, el etanol, en caliente. La mezcla racémica obtenida de esta manera puede ser concluida por cromatografía HPLC tal como se ha indicado con anterioridad.

El S-tenatoprazol obtenido siguiendo uno u otro de los métodos que se han indicado anteriormente es seguidamente calificado para obtener la sal de fórmula (II) siguiente:



En la fórmula precedente, el átomo de sodio puede ser fijado sobre el segundo nitrógeno del núcleo imidazopiridilo en la proximidad del grupo sulfóxido, estando en equilibrio los dos isómeros.

La salificación se lleva a cabo por la acción del hidróxido de sodio sobre el S-tenatoprazol, a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C, de preferencia a aproximadamente 60°C, en un disolvente tal como el agua, el cloroformo, el DMSO o un disolvente prótico, tal como, por ejemplo, el metanol o el etanol, y después haciendo precipitar la sal obtenida después de la eliminación del disolvente. La reacción se realiza de preferencia en atmósfera inerte (nitrógeno o argón).

Se hace precipitar la sal de manera clásica utilizando un disolvente miscible en agua y en el que la sal sea poco soluble, por ejemplo, una cetona tal como la acetona y la metil etil cetona. La sal monohidratada puede ser identificada por sus características físico-químicas, tal como se indicará más adelante.

La sal del tenatoprazol racémico puede prepararse por el mismo método con objeto de llevar a cabo ensayos comparativos, especialmente de solubilidad, con la sal de sodio del enantiómero.

ES 2 290 921 T3

Las mediciones de análisis térmico y de difracción de los rayos X han permitido caracterizar la estructura de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, y han puesto de manifiesto la existencia del monohidrato de la sal de sodio del S-tenatoprazol que se diferencia significativamente de las otras formas tales como la forma anhidro, la forma amorfa y los solvatos.

De esta manera, resulta posible producir otras fases cristalizadas de la sal de sodio mediante la modificación de las condiciones de cristalización (temperatura, sistema de aislamiento) y los disolventes (modulación de la polaridad). Por ejemplo, la utilización de dioxano conduce a la formación de un solvato de la sal de sodio del isómero perfectamente cristalizado y caracterizado. La presencia de dioxano en la malla cristalina aparece sin embargo como inadaptable en vistas a los usos farmacéuticos.

La forma amorfa, cuya preparación aparece descrita en el ejemplo 6 que figura más adelante, es no cristalizada, inestable y difícilmente utilizable en las composiciones farmacéuticas.

Otra fase cristalizada que resulta posible obtener es la sal de sodio anhidro, descrita en el ejemplo 4 que figura más adelante. Sin embargo, el estudio en DVS ("Dynamic Vapor Sorption") ha puesto de manifiesto que este polimorfo presenta un carácter inestable en las condiciones usuales de humedad relativa, determinando una deliquesencia del producto. A causa de este carácter de inestabilidad, este polimorfo no resulta adecuado para una utilización farmacéutica, en particular formando parte de las formulaciones habituales.

El perfil termogravimétrico de la sal de sodio pone de manifiesto que una fracción variable de agua (comprendida entre un 1 y un 4%) se desabsorbe a baja temperatura y constituye una fracción de agua lábil y reversible. La deshidratación de una molécula de agua puede observarse hacia los 130°C (aproximadamente un 5% de pérdida de masa). La sal de sodio deshidratada ha sido igualmente caracterizada por DVS ("Dynamic Vapor Sorption").

Tal como se ha ya indicado anteriormente, la sal de sodio monohidratada del tenatoprazol presenta un excelente grado de solubilidad en el agua y en los principales disolventes. Así, la solubilidad en el agua es del orden de entre 140 y 150 g/l a 25°C, y de entre 240 y 290 g/l a 45°C, que es considerablemente más elevada que la correspondiente a una sal de sodio de tenatoprazol racémica (aproximadamente entre 18 y 19 g/l), mientras que las correspondientes al tenatoprazol racémico y al S-tenatoprazol son inferiores a 1 g/l.

Estos resultados son totalmente inesperados en comparación con el grado de solubilidad de otros inhibidores conocidos de la bomba de protones.

Así, la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol permite preparar unas soluciones muy concentradas en lo que afecta al principio activo medicamentoso, con una concentración superior a 50 g/l, y preferentemente superior a 100 g/l. A título comparativo, la sal de sodio del racémico no permite obtener concentraciones superiores a 19 g/l a la temperatura ambiente.

La sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol presenta unas buenas características de estabilidad en las condiciones normales de temperatura, de presión y de higrometría. Según sean las condiciones del ambiente y de conservación, la relación estequiométrica entre la sal de sodio y el agua puede evolucionar y hallarse comprendida entre 1 y 2. Así, resulta posible detectar unos contenidos en agua correspondientes a las formas sesquihidratadas y dihidratadas. Sin embargo, este fenómeno es reversible. La presente solicitud concierne al mismo tiempo a la sal de sodio monohidratada y a las sales de sodio sesquihidratadas y dihidratadas del S-tenatoprazol.

Un estudio realizado en los perros ha puesto de manifiesto que la utilización de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol permite obtener una biodisponibilidad muy superior a la que puede obtenerse con el S-tenatoprazol, es decir, una concentración más elevada (C max) así como una exposición medida por el área bajo la curva de las concentraciones en función del tiempo (AUC t) más elevada para una misma dosis. Además, la liberación más rápida (Tmax 1,3 horas para la sal de sodio monohidratada contra 2,5 horas para el S-tenatoprazol) permite alcanzar de una manera notablemente más rápida unas concentraciones terapéuticas permitiendo, en consecuencia, mejorar el plazo de acción del medicamento, y favoreciendo de esta manera las posibilidades de tratamiento que se trata de satisfacer.

Estos resultados han sido reagrupados en el cuadro que figura a continuación comparando la sal de sodio monohidratada (sal) con el S-tenatoprazol de base (ácido libre).

dosis	T max h	C max ng.ml ⁻¹	AUC t ng.h.ml ⁻¹
100 mg/kg (sal)	1,3	183.021	822.785
100 mg/kg (ácido libre)	2,5	104.751	434.017

ES 2 290 921 T3

La mejora permite disminuir la dosis administrada en un factor que se halla comprendido entre 1,5 y 2 para una exposición similar. De ello se deduce que para una misma dosis de principio activo la eficacia terapéutica resulta doblada por la utilización de la sal de sodio monohidratada que constituye objeto de la presente invención.

- 5 Un estudio farmacocinético sobre unos perros ($n = 6$) a lo largo de 4 semanas, comparando los efectos del tenatoprazol racémico y de la sal de sodio monohidratada del S tenatoprazol racémico ha puesto de manifiesto las propiedades originales que son propias de este último.

Los resultados han sido reagrupados en el cuadro que figura a continuación.

	dosis	T max h	C max $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	AUC t $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$
15	5 mg/kg (sal)	0,5	15 648	42 208
	25 mg/kg (sal)	0,5	77 548	148 633
20	50 mg/kg (sal)	0,7	125 883	323 942
	50 mg/kg	1,5	50 179	155 532
25	Tenatoprazol racémico			

- 30 En este cuadro, las abreviaturas tienen los significados habituales, es decir que “C max” es la concentración plasmática máxima, “T max” es el tiempo (duración) para el que es observada la concentración plasmática máxima, “AUC t” es el área bajo la curva de la concentración plasmática.

Estos resultados han sido medidos al cabo de 28 días de administración.

- 35 En este estudio, la sal de sodio monohidratada del tenatoprazol, a unas dosis de 5 mg/kg de peso, 25 mg/kg y 50 mg/kg, y el tenatoprazol racémico a una dosis de 50 mg/kg, han sido administrados bajo la forma de polvo en gélulas.

- 40 Los indicados resultados ponen de manifiesto que la sal de sodio monohidratada posee una acción más rápida (T max más corto) que el racémico sea cual sea la dosis utilizada, y proporciona un valor del AUC y del C max dos veces más importante para una misma dosis.

Estos resultados han sido confirmados por un estudio clínico en el hombre ($n = 6$), en el curso del cual se ha administrado sucesivamente a los pacientes una dosis única constituida por:

- 45 a) unas gélulas de sal de sodio monohidratado de S-tenatoprazol bajo la forma gastrorresistente de acuerdo con una técnica clásica,
- b) la misma sal de sodio monohidratada acondicionada en forma de polvo (no gastroprotegida), y
- 50 c) tenatoprazol racémico no salificado, igualmente en forma de gélulas conteniendo un polvo no gastroprotegido.

Los resultados obtenidos han sido reagrupados en el siguiente cuadro.

	Formulación	C max $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	AUC inf $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$	T _{1/2} h
55				
60	a)	5340	50844	7,81
	b)	3199	31223	8,36
65	c)	2488	21058	7,29

AUC_{inf} es el área bajo la curva de la concentración plasmática calculada desde la administración hasta el infinito, con extrapolación de la fase yermal, y T_{1/2} es la semivida plasmática.

ES 2 290 921 T3

Puede comprobarse, pues, que la sal de sodio monohidratada del tenatoprazol, incluso sin estar gastroprotegida, proporciona una significativa mejora de los parámetros.

Estos resultados confirman los correspondientes a los estudios realizados sobre animales y ponen de manifiesto que la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol permite aumentar la exposición (AUC) en aproximadamente un 50% con respecto al tenatoprazol racémico. Y lo mismo ocurre en lo que respecta a la concentración máxima (C_{max}).

Así, la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, no tan sólo posee unas propiedades farmacocinéticas diferentes, sino que permite disminuir las dosis en aproximadamente una tercera parte para un grado análogo de eficacia.

La sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, en el tratamiento de las patologías que se indicarán más adelante, puede ser administrada bajo las formas usuales adaptadas a la forma de administración que en cada caso se elija, por ejemplo, por vía oral o parenteral, preferentemente por vía oral o intravenosa. En particular, el excelente grado de solubilidad de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol permite su administración por vía intravenosa, permitiendo de esta manera asegurar un grado máximo de biodisponibilidad del medicamento.

Pueden ser utilizadas las formulaciones usuales de la técnica farmacéutica, tal como, por ejemplo, comprimidos o gélulas que contengan la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol como principio activo, o unas soluciones bebestibles o unas emulsiones o soluciones para su administración parenteral que contengan la sal de sodio del tenatoprazol con un soporte farmacéuticamente aceptable de tipo usual.

De acuerdo con una forma ventajosa, es posible preparar unos granulados gastrorresistentes que pueden ser insertados en una gélula o incorporados en la formulación de unos comprimidos. Los granulados gastrorresistentes pueden prepararse, por ejemplo, aplicando una capa de un polímero adecuado, tal como un polímero celulósico o metacrílico, como, por ejemplo, el Eudragit[®] sobre un núcleo neutro que soporte una capa que contenga el principio activo.

De acuerdo con otra forma, que resulta particularmente adaptada a la característica de solubilidad de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, el núcleo se halla constituido por una mezcla de solventes, por ejemplo, un disolvente celulósico, un agente desintegrante y sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, estando revestido este núcleo por una película gastrorresistente, por ejemplo, a base de acetofalato o metacrilato.

El agente desintegrante puede ser un polímero celulósico, tal como un polímero de carboximetil celulosa, tal como, por ejemplo, la croscamellosa sódica. El disolvente utilizado es preferentemente un excipiente por compresión directa, que evita el recurso a una etapa de granulación por vía húmeda. La envoltente gastrorresistente puede estar constituida por el Eudragit[®].

Una formulación como la indicada ha sido concebida para liberar el principio activo en menos de 25 minutos aproximadamente a un pH de 6,8, es decir, en el duodeno después de su paso por el estómago a un pH más ácido.

De acuerdo con otra característica, la sal de sodio monohidratada presenta una relativa estabilidad en medio ácido, que la distingue de los otros inhibidores de la bomba de protones. Esta propiedad permite utilizar la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol en formulaciones sin envoltente gastrorresistente, de acuerdo con el tipo de tratamiento que se haya elegido. Las formulaciones de este tipo presentan una farmacocinética optimizada y proporcionan un compromiso ideal entre la liberación del principio activo, su acción inmediata y su relativamente débil degradación en el estómago. De esta manera, dichas formulaciones permiten poner a disposición de los facultativos una alternativa a las formulaciones gastrorresistentes que se han descrito anteriormente.

La sal de sodio monohidratada del tenatoprazol puede utilizarse para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de patologías digestivas, en particular, las patologías en las que interese determinar una inhibición de la secreción ácida de una manera intensa y prolongada, para el tratamiento de los síntomas y las lesiones del reflujo gastro-esofágico, de las hemorragias digestivas resistentes a los otros inhibidores de la bomba de protones.

La posología debe ser determinada por el facultativo en función del estado del paciente y de la gravedad de la afección. Esta posología se hallará generalmente comprendida entre 10 y 120 mg, preferentemente entre 10 y 80 mg, y más preferentemente entre 15 y 40 mg, de principio activo cada día.

El excelente grado de solubilidad de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol permite alcanzar una mejor absorción del principio activo, permitiendo consecuentemente un mejor grado de biodisponibilidad.

En particular, la biodisponibilidad del principio activo en una forma para su administración por vía oral, tal como comprimidos o gélulas, resulta muy próxima a la que se obtiene a través de una administración por vía intravenosa, de lo que se deduce un alto grado de eficacia del conjunto del producto.

La preparación de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol se describirá a continuación, así como sus propiedades originales, con objeto de ilustrar la presente invención, sin limitar el alcance de la misma.

ES 2 290 921 T3

Ejemplo 1

Preparación del (S)-(-)-tenatoprazol

En un matraz de 5 L, se introducen 3 L de diclorometano y después 360 g de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil]-2-piridil)metil]tio]imidazo[4,5-b]piridina. Se mantiene bajo agitación a la temperatura ambiente durante 30 min.

En un matraz de 2 L, se introducen sucesivamente 700 mL de acetonitrilo, 5,22 g de 2,4-di-tert-butil-6-[1-R-hidroxi-metil-2-metil-propilimino)-metil]-fenol, y después 2,90 g de vanadil acetilacetato. Se agita la mezcla en el aire, a temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación, se adiciona esta solución a la precedente.

Se adicionan a esta mezcla, bajo agitación, 135 mL de agua oxigenada al 30% durante 20 h a la temperatura ambiente. Después de separación de la fase acuosa, se lava la fase orgánica dos veces con agua y después se seca y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 283 g del enantiómero apetecido, con un exceso enantiomérico superior al 80% (rendimiento 75%). Se efectúan dos recrystalizaciones sucesivas en una mezcla metanol/agua o DMF/acetato de etilo y se obtiene el enantiómero con un exceso enantiomérico superior al 99%.

T_F : -182 (c 0,1, DMF)

$[\alpha]_D$: -182 (c 01, DMF)

Espectro UV (metanol-agua): λ_{max} (ϵ = 6180), 315 nm (ϵ = 24877)

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

RMN¹³C (KOH, referencia: 3-(trimetilsilil)-1-propansulfonato de sodio) 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.

RMN¹H (DMSO d₆, referencia 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 Cs, H), 13,92 (s, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de la sal de sodio monohidratada del (S)-(-)-tenatoprazol

En un matraz de 50 ml equipado con un agitador, con una sonda de temperatura y con un refrigerante, se introducen 1,0 g del (S)-(-)-tenatoprazol obtenido tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, se añaden 1,0 ml de agua y después 0,6 ml de hidróxido de sodio en solución acuosa (5 M) a la temperatura ambiente, procediendo bajo agitación lenta.

Se lleva a 60°C la mezcla reaccional y se mantiene bajo agitación durante 2,5 horas. Se obtiene un líquido aceitoso que se enfría hasta la temperatura ambiente, y después se elimina el disolvente bajo presión reducida a 40°C en un evaporador rotativo. Después de la adición de 6 ml de acetona y agitación, precipita el producto de un color amarillo pálido, siendo recogido por filtración a través de vidrio triturado y siendo enjuagado con 2,0 ml de acetona o de dietil éter.

Después de secado a 40°C bajo presión reducida durante 20 h, se obtienen 1,1 g de sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol con un rendimiento que supera el 90%.

La caracterización de la sal de sodio monohidratada se ha efectuado por análisis térmico y por difracción X.

Punto de fusión T_F : 235°C (método de capilares; aparato Büchi B545)

Contenido en agua 5,8% (Harl Fischer)

Exceso enantiomérico: superior a 99% (cromatografía chiral)

RMN¹H (DMSO d₆, referencia 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 = 12,9Hz); 4,37 (1H, d, J = 12,9Hz); 3,82 (3H, s); 3,70 (3H, s); 2,22 (3H, s); 2,21 (3H, s).

Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico se lleva a cabo por medio de una temobalanza Netzsch SCA 409 PC/PG. Las mediciones se realizan en un crisol de aluminio, entre 20 y 150°C con una velocidad de calentamiento de 2°/min bajo atmósfera de nitrógeno.

El perfil termogravimétrico pone de manifiesto tres etapas sucesivas:

- entre 10 y 40°C: evaporación, pérdida de un 1,35% de agua,
- entre 90 y 130°C: deshidratación, pérdida de un 4,65% (desabsorción de una molécula de agua)
- entre 160 y 230°C: degradación, pérdida de un 9,42%.

ES 2 290 921 T3

Diagrama de difracción RX

El análisis se ha llevado a cabo por medio de un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre, tensión 40 kV, intensidad mA, temperatura ambiente, ámbito de mediciones de 3 a 30°, incrementación entre cada medición 0,04°, tiempo de medición por cada paso 4s).

El cuadro de los valores medidos se indica a continuación:

Sal de sodio monohidratada del S-Tenatoprazol

	Angulo 2-Theta	Valor d (Angstrom)	Intensidad (pulsos)	Intensidad (%)
10				
15	5,965	14,80418	508	2,9
	6,585	13,41257	17768	100
20	10,389	8,50818	446	2,5
	12,891	6,8615	1352	7,6
25	13,264	6,66969	670	3,8
	15,341	5,77085	676	3,8
30	17,294	5,12337	507	2,9
	19,247	4,60779	404	2,5
35	19,896	4,45871	1763	9,9
	20,925	4,24174	740	4,2
40	21,6	4,11076	676	3,5
	21,824	4,06509	507	3,4
45	22,316	3,98048	444	2,7
	22,885	3,88278	1763	6,2
50	23,457	3,78939	740	15,4
	25,479	3,49302	627	3,6
55	26,151	3,40479	605	4,9
	26,636	3,34392	484	4
60	27,506	3,2401	1106	2,1
	28,32	3,14875	2731	2,2
65	28,526	3,12648	637	2,6
	29,708	3,00467	864	3,2

ES 2 290 921 T3

La sal de sodio monohidratada ha sido igualmente caracterizada por DVS (Dynamic Vapor Sorption).

Los registros se han llevado a cabo con un aparato SMS (Surface Measurement System) dotado de las siguientes características:

- capacidad máxima: 1,5 g
- sensibilidad: 0,1 μ g
- margen de temperatura: 5-48°C
- margen de humedad: 0-98% HR
- precisión: 1% HR

Esta técnica permite determinar la aptitud de un determinado producto para hidratarse, solverse y disolverse midiendo la toma o la parte de masa en función de la atmósfera controlada en contenido de agua o de disolvente a una temperatura mediana.

Los resultados han sido reagrupados en el cuadro que se inserta a continuación

Humedad residual %	Admisión de agua (p/p%) Absorción	Desabsorción
20	3.75	4.40
40	4.45	4.52
60	4.62	4.63
80	4.71	4.71

Estos resultados ponen de manifiesto que la estequiometría de la fase monohidratada se mantiene a entre un 20 y un 80% de humedad relativa sin aparición de fenómenos de deliquesencia, contrariamente a la fase anhidro (véase el Ejemplo 3). Ello demuestra el excelente grado de estabilidad de la sal de sodio monohidratada en presencia de humedad.

En las indicadas condiciones de elevada humedad relativa, superior a un 80%, la esquiometría de la sal de sodio del S tenatoprazol puede evolucionar, pudiendo hallarse comprendido entre 1 y 2 el número de moléculas de agua. Esta forma, que de be igualmente considerarse comprendida en el marco de la presente invención, presenta un diagrama de difracción X análogo al que se presenta a continuación:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 290 921 T3

Sal de sodio monohidratada del S-Tenatoprazol + segunda hidratación parcial

	Angulo 2-Theta	valor d (Angstrom)	Intensidad (Veces)	Intensidad %
5	5,921	14,91531	497	3
10	6,586	13,40893	16710	100
	12,867	6,87461	1252	7,5
15	13,275	6,6642	675	4
	17,269	5,13084	501	3
	19,203	4,61808	590	3,5
20	20,999	4,44894	1967	11,8
	23,509	3,78109	1685	10,1
25	25,511	3,48876	457	2,7
	26,262	3,39065	650	3,9
30	27,544	3,33264	729	4,4
	28,602	3,23569	707	4,2
35	29,765	2,99907	675	4

Ejemplo 3

40 *Preparación de la sal de sodio monohidratada del S-(-)-tenatoprazol*

Siguiendo una variante del procedimiento consignado en el Ejemplo 2, se prepara la sal de sodio monohidratada procediendo tal como se indica a continuación.

45 En un matraz de tres cuellos de 250 ml provisto de un agitador, de un refrigerante y de una sonda de temperatura, se cargan 25 ml de cloroformo. Se añaden 10 g de S-Tenatoprazol obtenido tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, y se mantiene bajo agitación hasta su solubilización en el cloroformo. Se enfría bajo un baño de agua/hielo a 4-5°C, y se añaden después 150 ml de acetona, manteniéndose la temperatura entre 5 y 5°C.

50 Se añaden bajo agitación 3.85 g de lejía de sosa (30%) y se mantiene la temperatura a 4-5°C, y después se deja que el medio reaccional recupere la temperatura ambiente (20-25°C), manteniendo el medio bajo agitación durante 16 horas. Se observa un inicio de precipitación al cabo de una hora de contacto.

55 Se enfría el medio reaccional a una temperatura de 4-5°C sobre un baño de hielo y se mantiene bajo agitación durante 4 horas. Después de filtración del medio reaccional sobre vidrio triturado, se recoge un polvo que se enjuaga con 15 ml de acetona previamente helada. Después de secado en una estufa bajo vacío a 60°C durante una noche, se obtienen aproximadamente 10 g de producto bajo la forma de sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol con un rendimiento superior al 90%.

60 Las características de la sal son idénticas a las correspondientes al Ejemplo 2.

Ejemplo comparativo 4

65 *Preparación de la sal de sodio anhidro del S-(-)-tenatoprazol*

A partir del S-(-)-tenatoprazol del Ejemplo 1, y procediendo tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, se hace reaccionar el hidróxido de sodio en solución acuosa con 2 l S-tenatoprazol a 60°C para obtener un líquido aceitoso

ES 2 290 921 T3

que es recuperado en acetona después de eliminación del agua bajo presión reducida, y después enjuague y secado. Se pone en suspensión el producto obtenido en una mezcla metanol/acetonitrilo (25/75) a 50°C, y después se enfría a 5°C para formar un precipitado blanco que es recogido por filtración, operando al abrigo de la humedad.

5 Rendimiento de recristalización: 55%.

El diagrama de difracción RX, efectuado sobre un equipo del tipo Brüker D5000 (anticátodo Cobre, 40 V 30 mA), proporciona los siguientes datos:

	Angulo (°) 2-Theta	valor de d	Intensidad
15	6,6	13,3	100
	9,5	9,3	1
20	14,3	6,2	2
	15,1	5,9	2
25	15,9	5,6	2
	17,4	5,1	1
30	18,3	4,8	2
	19,9	4,5	8
35	20,9	4,2	2
	21,4	4,1	2
40	22,1	4,0	1
	22,7	3,9	2
	22,9	3,9	2
45	23,9	3,7	2
	24,9	3,6	1
50	26,4	3,4	2
	27,2	3,3	2
55	27,6	3,2	1
	29,5	3,0	2
60	30,5	2,9	1
	36,3	2,5	1

ES 2 290 921 T3

Características de DVS (los registros se han llevado a cabo en las mismas condiciones que en el Ejemplo 2):

5	Humedad residual %	Toma de agua (p/p%)	
		Absorción	Desabsorción
	0	0,00	3,41
10	20	0,12	12,09
	40	0,25	16,45
15	60	0,65	19,14
	80	24,86	24,86

Se comprueba que más allá del 60% de humedad relativa (humedad residual) la fase anhidro se convierte en deliquescente de una manera irreversible, al contrario de lo que ocurre con la fase monohidratada.

25 Ejemplo comparativo 2

Preparación del solvato 1,4-dioxan/sal de sodio del S-(-)-tenatoprazol

30 A partir del S-(-)-tenatoprazol del Ejemplo 1, se hace reaccionar el hidróxido de sodio en solución acuosa con el S-tenatoprazol a 60°C siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 2, para obtener un líquido aceitoso que es recuperado en acetona después de eliminación del agua bajo presión reducida, y es después enjuagado y secado.

35 El producto obtenido de esta manera se pone en suspensión en un volumen suficiente de 1,4-dioxan a 25°C (1 g para aproximadamente 100 ml de dioxan). Se deja concentrar lentamente la suspensión a la temperatura ambiente, durante 48 horas, y después se filtra para obtener el solvato 1,4-dioxan/sal de sodio (1/1) bajo la forma de un polvo de color blanco.

40 *Análisis termogravimétrico*

El análisis termogravimétrico se lleva a cabo en las condiciones que se han descrito en el Ejemplo 2.

En una primera etapa se observa una evaporación.

45 En una segunda etapa, desde 70 a 100°C, se produce la desolvatación del 1,4-dioxan. La pérdida de masa en la tercera y en la cuarta etapas justifica la estoequiometría del solvato 1/1.

50 *Diagrama de refracción RX*

El diagrama de difracción RX se realiza en un equipo de tipo Brüker D5000 (anticátodo Cobre, 40 V 30 mA). Los resultados se indican a continuación.

55

60

65

ES 2 290 921 T3

	Angulo (°) 2-Theta	Valor de d	Intensidad
5	7,7	11,5	12
	11,5	7,7	39
	12,6	7,0	100
10	13,1	6,8	9
	13,3	6,6	8
15	14,2	6,2	8
	14,6	6,1	5
20	15,2	5,8	17
	15,5	5,7	20
25	17,5	5,1	17
	18,2	4,9	15
30	18,8	4,7	7
	20,4	4,4	6
35	23,3	3,8	57
	24,1	3,7	36
	25,0	3,6	5
40	26,5	3,4	7
	26,8	3,3	14
45	34,7	2,6	12
	35,3	2,5	13
50	36,0	2,5	8

Ejemplo comparativo 6

55 *Preparación de la sal de sodio amorfa del S-(-)-tenatoprazol*

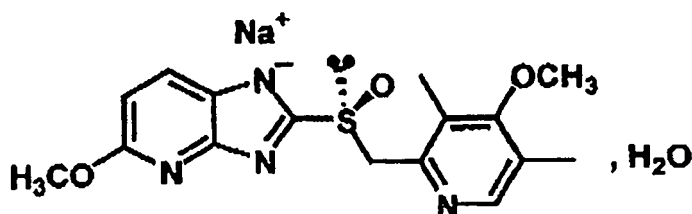
En un matraz de 50 ml que contiene 1,0 g de S-(-)-tenatoprazol obtenido tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, se añaden 1,0 ml de agua y después 0,6 ml de hidróxido de sodio en solución acuosa (5 M) a la temperatura ambiente.

60 Se lleva a 60°C la mezcla reaccional y se mantiene bajo agitación durante 2,5 horas. Se obtiene un líquido aceitoso que es enfriado hasta la temperatura ambiente, y se elimina después el disolvente bajo presión reducida a 40°C. Después de adición de 5 ml de agua y agitación, se recoge por filtración la sal amorfa precipitada. El espectro de difracción de rayos X que se lleva a cabo no presenta una banda de difracción.

65

REIVINDICACIONES

1. La sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, representada por la fórmula general (II) que se inserta a continuación:



2. Solución concentrada de sal de sodio monohidratada de S-tenatoprazol, **caracterizada** porque la concentración en sal monohidratada es superior o igual a 50 g/l.

3. Solución concentrada según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la concentración en sal monohidratada es superior o igual a 100 g/l.

4. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende la sal de sodio mono-hidratada del S-tenatoprazol según la reivindicación 1, asociada a uno o varios excipientes y soportes farmacéuticamente aceptables.

5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque se presenta bajo la forma de una dosis unitaria que contiene entre 10 y 80 mg de principio activo.

6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque la dosis unitaria se halla comprendida entre 15 y 40 mg.

7. La utilización de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol substancialmente exento del enantiómero (+) o R-tenatoprazol, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las patologías digestivas.

8. La utilización de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las patologías digestivas en las que una inhibición de la secreción ácida debe ser intensa y prolongada.

9. La utilización de la sal de sodio del S-tenatoprazol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las patologías digestivas, del reflujo gastroesofágico, y de las hemorragias digestivas, en los pacientes polimedicados.

10. La utilización de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol para la fabricación de un medicamento que presenta unas propiedades farmacocinéticas mejoradas.

11. Procedimiento para la preparación de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, **caracterizado** porque se hace reaccionar el hidróxido de sodio con el S-tenatoprazol, a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C, y después se hace precipitar la sal obtenida después de eliminación del disolvente.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la temperatura reaccional es de aproximadamente 60°C.

13. Procedimiento según una cualesquiera de las reivindicaciones 11 y 12, **caracterizado** porque la reacción se efectúa en un disolvente tal como agua, cloroformo, DMSO o un disolvente prótico, tal como, por ejemplo, metanol o etanol.

14. Procedimiento para la preparación enantioselectiva de sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, **caracterizado** porque consiste en efectuar una oxidación enantioselectiva de un sulfuro de fórmula general (I) que figura a continuación:



en la que A es un grupo 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilo y B representa un grupo 5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridilo, por medio de un agente oxidante en presencia de un catalizador a base de vanadio y de un ligante quiral en un disolvente específico del sulfuro y un disolvente específico del ligante, seguida de una salificación por medio de hidróxido de sodio, para obtener la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol.

ES 2 290 921 T3

15. Composición para la administración por vía oral de la sal de sodio monohidratada del S-tenatoprazol, **caracterizada** por hallarse constituida por una mezcla de disolvente, de agente desintegrante, y de sal de sodio monohidratada de S-tenatoprazol, estando revestido este núcleo con una película gastrorresistente.

5 16. Composición según la reivindicación 15, **caracterizada** porque el disolvente es un disolvente celulósico.

17. Composición según la reivindicación 16, **caracterizada** porque el disolvente es un excipiente por compresión directa.

10 18. Composición según la reivindicación 15, **caracterizada** porque el agente desintegrante es un polímero celulósico, tal como un polímero de carboximetil celulosa.

19. Composición según la reivindicación 18, **caracterizada** porque el agente desintegrante es la croscamellosa sódica.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65