

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

(22) Data de pedido: <b>2005.06.17</b>	(73) Titular(es): <b>SIDEM PHARMA</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2004.06.17 FR 0406617</b>	<b>63, RUE DE ROLLINGERGRUND 2441</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.06.07</b>	<b>LUXEMBOURG</b>	<b>LU</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.08.08</b> <b>124/2007</b>	(72) Inventor(es): <b>FRANÇOIS SCHUTZE</b> <b>HERVÉ FICHEUX</b> <b>AVRAHAM COHEN</b> <b>SUZY CHARBIT</b> <b>FRÉDÉRIC MARTINET</b>	<b>FR</b> <b>FR</b> <b>IL</b> <b>FR</b> <b>FR</b>
	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA</b> <b>R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA</b>	<b>PT</b>

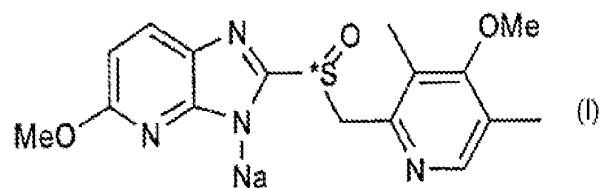
(54) Epígrafe: **SAL DE SÓDIO MONO-HIDRATADO DE S-TENATOPRAZOLE E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DA BOMBRA DE PROTÕES**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Sal de sódio mono-hidratado de s-tenatoprazole e sua utilização como inibidores da bomba de prótons"**

A invenção refere-se a um sal de sódio mono-hidratado do tenatoprazole de fórmula (I) e à sua utilização terapêutica para o tratamento de patologias digestivas.



DESCRIÇÃO**"Sal de sódio mono-hidratado de s-tenatoprazole e sua utilização como inibidores da bomba de protões"**

A presente invenção refere-se um sal de tenatoprazole, e mais particularmente um sal mono-hidratado do enantiómero (-) do tenatoprazole, ou S-tenatoprazole, a um processo para a sua preparação, assim como à sua aplicação em terapêutica humana ou veterinária, nomeadamente como inibidor da bomba de protões para o tratamento do refluxo gastro-esofágico, das hemorragias digestivas e das dispepsias.

Diversos derivados de sulfóxidos, e nomeadamente dos piridinilmetil-sulfinil-benzimidazóis, foram descritos na literatura por suas propriedades terapêuticas que permitem considerar sua utilização como medicamentos que apresentam propriedades inibidoras da bomba de protões, ou seja, medicamentos que inibem a secreção de ácido gástrico e são úteis para o tratamento das úlceras gástricas e duodenais.

O omeprazole, ou 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-H-benzimidazole descrito na patente EP 005129, é um dos primeiros derivados conhecidos da série dos inibidores da bomba de protões, que possui propriedades inibidoras da secreção de ácido gástrico, e é amplamente utilizado como anti-ulceroso em terapêutica humana. Entre os outros derivados conhecidos dos piridinil-metil-sulfinil-benzimidazóis com estrutura similar, podem-se citar por exemplo o rabeprazole, o pantoprazole e o lansoprazole.

O tenatoprazole, ou 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]imidazo[4,5-b]piridina, descrito na patente EP 254588, faz parte também dos medicamentos considerados como inibidores da bomba de protões, e pode ser utilizado no tratamento do refluxo gastro-esofágico, das hemorragias digestivas e das dispepsias.

Estes sulfóxidos apresentam uma assimetria no nível do átomo de enxofre e podem-se apresentar portanto sob forma de mistura racémica de dois enantiómeros, ou sob forma de um ou outro dos enantiómeros. Esses enantiómeros podem

classicamente ser utilizados sob forma de sais, tais como os sais de magnésio, de potássio ou de sódio, que são geralmente mais fáceis de empregar do que as bases.

A patente EP 652872 descreve o sal de magnésio do esomeprazole, enantiómero (-) do omeprazole, assim como um processo de preparação, separação dos diastereo-isómeros e solvólise numa solução alcalina. A preparação enantio-selectiva do enantiómero (-) do omeprazole ou de seus sais de sódio, por oxidação do sulfureto correspondente por um hidroperóxido em presença de um complexo de titânio e de um ligante quiral é descrita na patente US 5948789. O processo descrito nesta patente permite obter uma mistura enriquecida em um ou outro dos enantiómeros (-) e (+), consoante o ligante utilizado.

Diversas formulações foram propostas tendo em vista melhorar as propriedades ou a actividade dos inibidores da bomba de protões. Por exemplo, o pedido WO 01.28558 descreve uma formulação líquida estável à base de omeprazole, que é obtida formando *in situ* os sais de sódio ou de potássio em solução em polietilenoglicol, por acção de um hidróxido sobre o omeprazole. O medicamento assim formulado é susceptível de ser utilizado nas indicações usuais dos inibidores da bomba de protões.

Trabalhos recentes mostraram que, contrariamente a todos os outros inibidores da bomba de protões tais como por exemplo o omeprazole ou o lansoprazole, e de maneira inesperada, o tenatoprazole possui uma duração de acção nitidamente prolongada, resultante de uma meia-vida plasmática cerca de 7 vezes superior. Assim, os dados médicos recolhidos mostram que o tenatoprazole proporciona um nível de alívio dos sintomas e de cicatrização das lesões gástricas superior ao dos outros medicamentos que pertencem à mesma classe terapêutica dos inibidores da bomba de protões, o que permite assim a sua utilização eficaz no tratamento dos sintomas atípicos e esofágicos do refluxo gastro-esofágico, das hemorragias digestivas e das dispepsias, como indicado acima. Além disso, mostrou-se que cada um dos dois enantiómeros (+) e (-), ou R e S respectivamente, contribui de maneira diferente para as

propriedades do tenatoprazole e que o S-tenatoprazole tem propriedades farmacocinéticas significativamente diferentes das do racémico e do outro enantiómero. O S-tenatoprazole é descrito no pedido de patente francesa 2848555, publicado em 18/06/2004.

Os trabalhos efectuados pela Requerente permitiram mostrar que o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole apresenta propriedades inesperadas que o distinguem do próprio S-tenatoprazole e dos outros inibidores da bomba de protões, e mais particularmente uma excelente solubilidade que facilita as modalidades de colocação em forma farmacêutica e melhorando significativamente a absorção e a eficácia terapêutica do medicamento que o contém.

A presente invenção tem portanto por objecto o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, e a sua utilização em terapêutica humana ou veterinária.

Um outro objecto da presente invenção é uma solução concentrada de sal de S-tenatoprazole, e mais particularmente uma solução aquosa cuja concentração em sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole é superior ou igual a 50 g/l, e de preferência superior ou igual a 100 g/l.

A invenção tem igualmente por objecto uma composição farmacêutica compreendendo o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, substancialmente isenta do enantiómero (+) ou R-tenatoprazole, associado a um ou vários excipientes e suportes farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção tem também por objecto a utilização do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole no fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias digestivas onde uma inibição da secreção ácida deve ser intensa e prolongada para o tratamento dos sintomas e lesões do refluxo gastro-esofágico, das hemorragias digestivas resistentes aos outros inibidores da bomba de protões, assim como para o tratamento dessas doenças nos pacientes polimedicamentados.

A invenção tem também por objecto a utilização do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole no fabrico de um medicamento que busca uma melhoria significativa da cicatrização bem como um aumento da velocidade de normalização das modificações histológicas das lesões gástricas e esofágicas no animal ou homem, e por consequência uma forte diminuição das recidivas.

A invenção tem ainda por objecto a utilização do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole para o fabrico de um medicamento que tem propriedades farmacocinéticas melhoradas que permitem uma posologia de uma dose única de medicamento por dia nas indicações pertinentes, como indicado abaixo, em particular para a erradicação de *Helicobacter pylori* no tratamento das úlceras duodenais, que necessitam duas doses, manhã e noite, com os outros inibidores de bomba de protões.

A invenção tem igualmente por objecto um processo de preparação enantio-selectiva do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, buscando o sal do enantiómero (-) com uma boa pureza e um rendimento satisfatório.

O sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, pode ser preparado por oxidação enantio-selectiva de um sulfureto de fórmula geral (I) abaixo

na qual A é um núcleo piridilo substituído e B um núcleo imidazo-piridilo, por meio de um agente oxidante na presença de um catalisador à base de vanádio e de um ligante quiral num solvente específico do sulfureto e um solvente específico do ligante, de acordo com o processo de preparação descrito no pedido de patente FR 2863611, seguido de uma salificação pelo hidróxido de sódio.

Na fórmula geral (I) acima, o grupo piridilo A é um grupo 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilo e B representa um grupo 5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridilo.

O oxidante utilizado é de preferência um peróxido e, por exemplo, a água oxigenada. De acordo com uma concretização vantajosa, utiliza-se de preferência uma água oxigenada com

concentração elevada, por exemplo superior a 30%.

O catalisador pode ser escolhido de entre os catalisadores tais como um complexo de oxo-vanádio V e mais preferencialmente o acetilacetato de vanádio. Tais catalisadores estão disponíveis no mercado.

Um ligante tal como uma base de Schiff derivada de um aldeído salicílico substituído e de um amino-álcool quiral é utilizado de preferência em combinação com o catalisador. A escolha do ligante permite orientar selectivamente a reacção para o enantiómero desejado. Assim, a utilização do 2,4-di-terc-butil-6-[1-R-hidroxi-metil-2-metil-propilimino)metil]fenol permite orientar selectivamente a reacção de oxidação da 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]imidazo-[4,5-b]piridina, para obter selectivamente o S-tenatoprazole.

A reacção é efectuada num solvente, e de preferência numa mistura de solventes, em meio neutro ou fracamente básico, escolhendo-se um solvente específico do sulfureto e um solvente específico do ligante, escolhidos no grupo constituído por metanol, tetra-hidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, acetona e N-metil-pirrolidona ou tolueno, isoladamente ou em mistura. A base utilizada dependendo do caso pode ser uma amina terciária tal como piridina, a di-isopropiletilamina ou a trietilamina. A criação de oxidação é realizada facilmente a frio ou a temperatura ambiente.

É muito particularmente vantajoso utilizar o catalisador com base em vanádio e o ligante em solução no acetonitrilo, enquanto que o sulfureto está em solução num solvente clorado tal como o diclorometano, reunir as duas soluções, e depois fazer agir o oxidante.

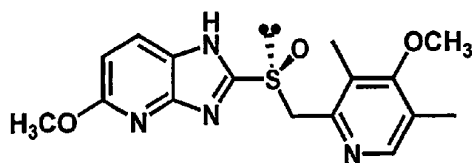
Mais particularmente, a oxidação do sulfureto de fórmula (I) permite obter o enantiómero (-), ou seja o S-tenatoprazole, em excelentes condições de pureza e de rendimento usando um catalisador à base de vanádio associado a um ligante constituído pelo 2,4-di-terc-butil-6-[1-R-hidroxi-metil-2-metil-propilimino)metil]fenol em solução em acetonitrilo, enquanto que o sulfureto está em solução no diclorometano. Nas condições operatórias, o ligante forma com o catalisador

metálico um complexo assimétrico ou o metal é oxidado pelo oxidante.

A reacção de oxidação efectua-se facilmente a frio ou a temperatura ambiente, de preferência a uma temperatura compreendida entre 0 e 10°C para favorecer a enantio-selectividade.

O anterior sulfureto de fórmula (I) utilizado como produto de saída é um produto conhecido que pode ser preparado por diversos métodos descritos na literatura e, por exemplo, pelos métodos descritos nas patentes EP 254588 e EP 103553.

Obtém-se assim o S-tenatoprazole, ou seja, o enantiómero levógiro do tenatoprazole, que pode ser representado pela seguinte fórmula desenvolvida:



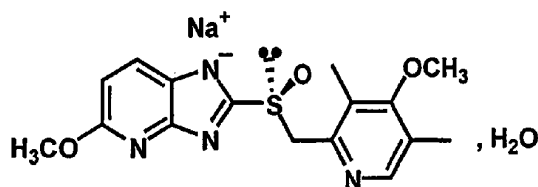
O enantiómero (-) do tenatoprazole, ou S-tenatoprazole, corresponde à (-)-5-metoxi-2-[[ (4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]imidazo[4,5-b]piridina, ou (-)-tenatoprazole. Esta forma pode ser determinada pelas medições de rotação óptica de acordo com as técnicas habituais. Assim, o ângulo de rotação óptico do (-)-tenatoprazole é levógiro na dimetilformamida e no acetonitrilo, e o seu ponto de fusão é de 130°C (decomposição).

De acordo com uma variante, o S-tenatoprazole pode ser obtido sob forma opticamente pura a partir da mistura racémica, por técnicas bem conhecidas, utilizando-se um método de separação apropriado, por exemplo por cromatografia preparativa sobre coluna, como a cromatografia quiral ou HPLC. O princípio do método de cromatografia quiral repousa na diferença de afinidade que existe entre cada um dos enantiómeros e o selector quiral da fase estacionária.



A mistura racémica utilizável como material de saída pode ser obtida pelos processos conhecidos, por exemplo de acordo com o processo descrito na patente EP 254588. Assim, pode ser preparado tratando-se por um agente oxidante, tal como um ácido perbenzóico, o sulfureto correspondente proveniente da condensação de um tiol e de uma piridina. A reacção é realizada de preferência na presença de uma base tal como o hidróxido de potássio num solvente apropriado, por exemplo o etanol, a quente. A mistura racémica assim obtida pode ser resolvida por cromatografia HPLC como indicado acima.

O S-tenatoprazole obtido de acordo com um ou outro dos métodos acima é em seguida salificado para obter o sal da seguinte fórmula (II):



Na fórmula acima, o átomo de sódio pode ser fixado no segundo azoto do núcleo imidazopiridilo na proximidade do grupo sulfóxido, estando os dois isómeros em equilíbrio.

A salificação é realizada por acção de hidróxido de sódio sobre o S-tenatoprazole, a uma temperatura compreendida entre 50 e 70°C, de preferência a de cerca de 60°C, num solvente tal como água, clorofórmio, DMSO ou um solvente prótico, por exemplo metanol ou etanol, e depois fazendo-se precipitar o sal obtido após eliminação do solvente. A reacção é realizada de preferência sob atmosfera inerte (azoto ou árgon).

Faz-se precipitar o sal de maneira clássica utilizando-se um solvente solúvel em água e no qual o sal é pouco solúvel, por exemplo, uma cetona tal como acetona e metiletilcetona. O sal mono-hidratado pode ser identificado pelas suas características fisico-químicas, como indicado em seguida.

O sal do tenatoprazole racémico pode ser preparado pelo mesmo método a fim de efectuar ensaios comparativos, nomeadamente de solubilidade, com o sal de sódio do enantiómero.

As medidas de análise térmica e difracção de raios X permitiram caracterizar a estrutura do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, e mostraram a existência do mono-hidrato do sal de sódio do S-tenatoprazole que se diferencia significativamente das outras formas tais como a forma anidra, a forma amorfa e os solventes.

Assim, outras fases cristalizadas do sal de sódio podem ser produzidas modificando-se as condições de cristalização (temperatura, modo de isolamento) e os solventes (modulação da polaridade). Por exemplo, a utilização de dioxano conduz à formação de um solvente do sal de sódio do isómero perfeitamente cristalizado e caracterizado. A presença de dioxano na malha cristalina parece todavia inadequada à utilização farmacêutica.

A forma amorfa, cuja preparação é descrita no Exemplo 6 abaixo, é não cristalizada, instável e dificilmente utilizável nas composições farmacêuticas.

Uma outra fase cristalizada que pode ser obtida é o sal de sódio anidro, descrito no Exemplo 4 abaixo. Entretanto, o estudo em DVS ("Dynamic Vapor Sorption") mostrou o carácter instável desse polimorfo nas condições habituais de humidade relativa, que acarreta uma deliquescência do produto. Em função deste carácter de instabilidade, este polimorfo não está adaptado a utilização farmacêutica, em particular nas formulações habituais.

O perfil termogravimétrico do sal de sódio mostra que uma fracção variável de água (compreendida entre 1 e 4%) se desdorra a baixa temperatura (de 30°C a 50°C) e constitui uma fracção de água lábil e reversível. A desidratação de uma molécula de água é observada até 130°C (de cerca de 5% de perda em massa). O sal de sódio mono-hidratado foi igualmente caracterizado por DVS ("Dynamic Vapor Sorption").

Como indicado acima, o sal de sódio mono-hidratado do tenatoprazole apresenta uma excelente solubilidade em água e nos principais solventes. Assim a solubilidade na água é da ordem de 140 a 150 g/l a 25°C, e de 240 a 290 g/l a 45°C, que é consideravelmente mais elevada do que a do sal de sódio do tenatoprazole racémico (cerca de 18 a 19 g/l), enquanto que as do tenatoprazole racémico e do S-tenatoprazole são inferiores a 1 g/l.

Este resultado é totalmente inesperado por comparação com a solubilidade dos outros inibidores da bomba de prótons bem conhecidos.

Assim, o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole permite preparar soluções bastante concentradas em princípio activo medicamentoso, de concentração superior a 50 g/l, e de preferência superior a 100 g/l. A título comparativo, o sal de sódio do racémico não permite obter concentrações superiores a 19 g/l a temperatura ambiente.

O sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole apresenta boas características de estabilidade nas condições normais de temperatura, pressão e higrometria. De acordo com as condições ambientais e de conservação, a relação estequiométrica entre o sal de sódio e a água pode evoluir e estar compreendida entre 1 e 2. Assim, teores em água que correspondem às formas sesqui-hidratadas e di-hidratadas podem ser detectados. Todavia, este fenómeno é reversível. O presente pedido refere-se ao mesmo tempo ao sal de sódio mono-hidratado e aos sais de sódio sesqui-hidratados e di-hidratados do S-tenatoprazole.

Um estudo no cão mostrou que a utilização do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole permite obter uma biodisponibilidade bastante superior à obtida com o S-tenatoprazole, ou seja, uma concentração mais elevada ( $C_{max}$ ) assim como uma exposição medida pela área sob a curva das concentrações em função do tempo ( $AUC_t$ ) mais elevada para uma mesma dose. Além disso, a libertação mais rápida ( $T_{max}$  1,3 horas para o sal de sódio mono-hidratado contra 2,5 horas para o S-tenatoprazole) permite atingir ainda mais rapidamente concentrações terapêuticas, e portanto melhorar

o prazo de acção do medicamento, que favorecem assim as possibilidades de tratamento a pedido.

Estes resultados estão agrupados na tabela abaixo, comparando o sal de sódio mono-hidratado (sal) com o S-tenatoprazole de base (ácido livre).

Dose	T max h	C max ng.ml <sup>-1</sup>	AUC t ng.h.ml <sup>-1</sup>
100 mg/kg (sal)	1,3	183 021	822 785
100 mg/kg (ácido livre)	2,5	104 751	434 017

A melhoria permite diminuir a dose administrada em um factor compreendido entre 1,5 e 2 para uma exposição similar. Resulta que para uma mesma dose de princípio activo, a eficácia terapêutica é duplicada pela utilização do sal de sódio mono-hidratado de acordo com a presente invenção.

Um estudo farmacocinético no cão (n=6) em 4 semanas, comparando os efeitos do tenatoprazole racémico e do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole evidenciou as propriedades originais deste último.

Os resultados estão agrupados na tabela seguinte.

Dose	T max h	C max ng.ml <sup>-1</sup>	AUC t ng.h.ml <sup>-1</sup>
5 mg/kg (sal)	0,5	15 648	42 208
25 mg/kg (sal)	0,5	77 548	148 633
50 mg/kg (sal)	0,7	125 883	323 942
50 mg/kg tenatoprazole racémico	1,5	50 179	155 592

Nesta tabela, as abreviaturas têm os significados habituais, ou seja, que Cmax é a concentração plasmática máxima, Tmax é o tempo (duração) para o qual a concentração plasmática máxima é observada, AUC t é a área sob a curva da concentração plasmática.

Estes resultados são medidos ao 28º dia de administração.

Neste estudo, o sal de sódio mono-hidratado do tenatoprazole, às doses de 5 mg/kg de peso, 25 mg/kg e 50 mg/kg, e o tenatoprazole racémico à dose de 50 mg/kg, são administrados sob forma de pó em cápsula de gelatina.

Estes resultados mostram que o sal de sódio mono-hidratado tem uma acção mais rápida ( $T_{max}$  mais curto) que o racémico qualquer que seja a dose utilizada, e busca um valor de AUC e de  $C_{max}$  duas vezes maior para a mesma dose.

Estes resultados foram confirmados por um estudo clínico no homem ( $n=6$ ), no qual se administrou sucessivamente a pacientes uma dose única constituída por: a) cápsulas de gelatina de sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole sob forma gastro-resistente de acordo com uma técnica clássica, b) o mesmo sal de sódio mono-hidratado condicionado em pó (não gastroprotegido), e c) o tenatoprazole racémico não salificado, igualmente em cápsulas de gelatina que contêm um pó não gastro-protegido.

Os resultados obtidos estão agrupados na tabela seguinte.

Formulação	$C_{max}$ ng.ml <sup>-1</sup>	AUC <sub>inf</sub> ng.h.ml <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ h
a)	5340	50844	7,81
b)	3199	31223	8,36
c)	2488	21058	7,29

AUC<sub>inf</sub> é a área sob a curva da concentração plasmática calculada da administração até o infinito, com extrapolação da fase terminal, e  $T_{1/2}$  é a meia-vida plasmática.

Constatou-se então que o sal de sódio mono-hidratado do tenatoprazole, mesmo não gastroprotegido, traz uma melhora significativa dos parâmetros.

Esses resultados confirmam os estudos no animal e demonstram que o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole permite aumentar a exposição (AUC) em cerca de 50% em relação ao tenatoprazole racémico. O mesmo se passa para a concentração máxima ( $C_{max}$ ).

Assim, o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole não apenas possui propriedades farmacocinéticas diferentes, como permite diminuir a dose em cerca de um terço para uma eficácia comparável.

O sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, no tratamento das patologias indicadas abaixo, pode ser administrado sob as formas usuais adaptadas ao modo de administração escolhido, por exemplo por via oral ou parentérica, de preferência por via oral ou intravenosa. Em particular, a excelente solubilidade do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole permite administração por via intravenosa e assegurar assim uma biodisponibilidade máxima do medicamento.

Podem ser utilizadas as formulações habituais da técnica farmacêutica e, por exemplo comprimidos ou cápsulas de gelatina que contêm o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole como princípio activo, ou ainda solutos bebíveis ou emulsões ou soluções para administração parentérica que contenham o sal de sódio do tenatoprazole com um suporte farmaceuticamente aceitável habitual.

De acordo com uma forma vantajosa, pode-se preparar granulados gastro-resistentes que podem estar inseridos numa cápsula de gelatina ou incorporados numa formulação de comprimidos. Os granulados gastro-resistentes podem ser por exemplo preparados aplicando-se uma camada de polímero adaptado, tal como um polímero celulósico ou metacrílico e, por exemplo, Eudragit® sobre um núcleo neutro suportando uma camada que contém o princípio activo.

De acordo com uma outra forma particularmente adaptada à característica de solubilidade do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole, o núcleo é constituído por uma mistura de diluente, por exemplo um diluente celulósico, agente desintegrante, e sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, sendo este núcleo revestido por uma película gastro-resistente, por exemplo, em acetoftalato ou em metacrilato.

O agente desintegrante pode ser um polímero celulósico, tal como um polímero de carboximetilcelulose, por exemplo a croscarmellose sódica. O diluente utilizado é de preferência um excipiente para compressão directa, que evita o recurso a uma etapa de granulação por via húmida. O revestimento gastro-resistente pode ser em Eudragit®.

Tal formulação é concebida para libertar o princípio activo em menos de 25 minutos a pH 6,8, ou seja, no duodeno após passagem no estômago a pH mais ácido.

De acordo com outra característica, o sal de sódio mono-hidratado apresenta uma relativa estabilidade em meio ácido, que o distingue dos outros inibidores da bomba de protões. Esta propriedade permite utilizar o sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole nas formulações sem envelope gastro-resistente, de acordo com o modo de tratamento desejado. Tais formulações apresentam uma farmacocinética optimizada que busca um compromisso ideal entre a libertação do princípio activo, a sua acção imediata e a sua relativamente baixa degradação no estômago. Elas permitem assim colocar à disposição do praticante uma alternativa às formulações gastro-resistentes descritas anteriormente.

O sal de sódio mono-hidratado do tenatoprazole pode ser utilizado no fabrico de medicamentos para o tratamento de patologias digestivas, em particular aquelas onde uma inibição da secreção ácida deve ser intensa e prolongada, para o tratamento dos sintomas e lesões do refluxo gastro-esofágico, das hemorragias digestivas resistentes aos outros inibidores da bomba de protões.

A posologia é determinada pelo praticante em função do estado do paciente e da gravidade da afecção. Ela está geralmente compreendida entre 10 e 120 mg, de preferência entre 10 e 80 mg, mais preferencialmente entre 15 e 40 mg, de princípio activo por dia.

A excelente solubilidade do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole permite assegurar uma melhor absorção do princípio activo, e portanto uma melhor biodisponibilidade.

Em particular, a biodisponibilidade do princípio activo numa forma para administração por via oral, tal como comprimido ou cápsula de gelatina, está próxima da obtida por administração por via intravenosa, o que induz uma grande eficácia do produto.

A preparação do sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole é descrita em seguida, assim como as suas propriedades originais, a fim de ilustrar a presente invenção, sem a limitar.

#### Exemplo 1

##### Preparação do (S)-(-)-tenatoprazole

Num balão de 5 L, introduzem-se 3 L de diclorometano e depois 360 g de 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil]-2-piridil)metil]tio]imidazo[4,5-b]piridina. Deixa-se sob agitação a temperatura ambiente durante 30 min.

Num balão de 2 L, introduz-se sucessivamente 700 ml de acetonitrilo, 5,22 g de 2,4-di-terc-butil-6-[1-R-hidroxi-metil-2-metilpropilimino)metil]fenol, e depois 2,90 g de vanadil-acetilacetato. A mistura é agitada ao ar, a temperatura ambiente. Após 30 min de agitação, esta solução é adicionada à precedente.

A esta mistura, sob agitação, adicionam-se 135 ml de água oxigenada a 30% durante 20 h a temperatura ambiente. Após separação da fase aquosa, a fase orgânica é lavada duas vezes com água, e depois seca e concentrada sob pressão reduzida. Obtém-se 283 g do enantiómero pesquisado, com um excesso enantiomérico superior a 80% (rendimento 75%). Efectuam-se duas recristalizações sucessivas numa mistura metanol/água ou DMF/acetato de etilo e obtém-se o enantiómero com um excesso enantiomérico superior a 99%.

TF: 127,5°C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: -182 (c 0,1, DMF)

Espectro UV (metanol-água):  $\lambda_{\text{max}}$ : 272 nm ( $\epsilon$  = 6180), 315 nm ( $\epsilon$  = 24877). Infra-vermelho (KBr): 3006, 1581, 1436, 1364, 1262 cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>13</sup>C (KOH, referência: 3-(trimetilsilil)-1-propano-sulfonato de sódio)  $\delta$  (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  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , referência: TMS)  $\delta$  (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).

### Exemplo 2

Preparação do sal de sódio mono-hidratado do  
S-(-)-tenatoprazole

Num balão de 50 ml equipado de um agitador, de uma sonda de temperatura e de uma refrigeração, introduz-se 1,0 g de S-(-)tenatoprazole obtido como indicado no Exemplo 1, adiciona-se 1,0 ml de água e depois 0,6 ml de hidróxido de sódio em solução aquosa (5 M) a temperatura ambiente, procedendo-se sob agitação lenta.

A mistura reaccional é levada a 60°C e mantida sob agitação durante 2,5 horas. Obtém-se um líquido oleoso que é arrefecido à temperatura ambiente, e depois o solvente é eliminado sob pressão reduzida a 40°C num evaporador rotativo. Após adição de 6 ml de acetona e agitação, o produto de cor amarelo claro precipita e é recolhido por filtração em vidro sinterizado e depois enxaguada com 2,0 ml de acetona ou éter dietílico.

Após secagem a 40°C sob pressão reduzida durante 20 h, obtém-se 1,1 g de sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole com um rendimento superior a 90%.

A caracterização do sal de sódio mono-hidratado foi feita por análise térmica e por difracção X.

Ponto de fusão  $T_F$ : 235°C (método dos capilares; aparelho Büchi B545)

Teor em água 5,8% (Karl Fischer)

Excesso enantiomérico: superior a 99% (cromatografia quiral)

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , referência: TMS)  $\delta$  (ppm): 8,23 (1H, s); 7,70 (1H, d, J = 8,4Hz); 6,37 (1H, d, J= 8,4Hz); 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).

### Análise termogravimétrica:

A análise termogravimétrica é realizada por meio de uma termobalança Netzsch SCA 409 PC/PG. As medidas são efectuadas num cadinho de alumínio, entre 20 e 150°C com uma velocidade de aquecimento de 2°/min sob atmosfera de azoto.

O perfil termogravimétrico faz aparecer três etapas sucessivas:

- entre 10 e 40°C: evaporação, perda de 1,35% de água
- entre 90 e 130°C: desidratação, perda de 4,65% (dessorção de uma molécula de água)
- entre 160 e 230°C: degradação, perda de 9,42%.

### Diagrama de difracção RX:

A análise foi feita por meio de um difractómetro Siemens D5005 (anticátodo em cobre, tensão 40 kV, intensidade 30 mA, temperatura ambiente, domínio de medidas de 3 a 30°, incrementação entre cada medida 0,04°, tempo de medida por passo 4 s).

A tabela dos valores medidos está indicada abaixo:

Sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole			
Ângulo 2-teta °	valor d (Angstrom)	Intensidade (cont.)	Intensidade (%)
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

Sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole			
Ângulo 2-teta °	valor d (Angstrom)	Intensidade (cont.)	Intensidade (%)
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

O sal de sódio mono-hidratado foi igualmente caracterizado por DVS ("Dynamic Vapor Sorption").

Os registros são realizados sobre um aparelho SMS ("Surface Measurement System") que tem as seguintes características:

- capacidade máxima: 1,5 g
- sensibilidade: 0,1 µg
- gama de temperatura: 5-48°C
- gama de humidade: 0-98% HR
- precisão: 1% HR

Esta técnica permite determinar a aptidão de um produto a hidratar, desidratar, solvatar e dessolvatar medindo-se a tomada ou a perda de massa em função da atmosfera controlada em teor de água ou de solvente a uma temperatura média.

Os resultados são reagrupados na tabela abaixo:

Humidade residual %	Tomada de água (p/p%)	
	Absorção	Dessorção
20	3,75	4,40
40	4,45	4,52
60	4,62	4,63
80	4,71	4,71

Estes resultados mostram que a estequiometria da fase mono-hidratada é mantida a 20 a 80% de humidade relativa sem aparição de fenómeno de delinquesência, contrariamente à fase anidra (ver Exemplo 3). Isto mostra a excelente estabilidade do sal de sódio mono-hidratado na presença de

humidade.

Nas condições de alta humidade relativa, superior a 80%, a estequiometria do sal de sódio do S-tenatoprazole pode evoluir, podendo o número de moléculas de água estar compreendido entre 1 e 2. Esta forma, que entra igualmente no âmbito da presente invenção, apresenta um diagrama de difracção X análogo ao presente acima:

Sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole + Segunda hidratação parcial			
Ângulo 2-Teta °	valor d (Angstrom)	Intensidade (cont.)	Intensidade (%)
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

### Exemplo 3

Preparação do sal de sódio mono-hidratado do  
S-(-)-tenatoprazole

De acordo com uma variante do processo do Exemplo 2, prepara-se o sal de sódio mono-hidratado procedendo-se como indicado abaixo.

Num balão de três tubuladuras de 250 ml munido de um agitador, de um refrigerante e de uma sonda de temperatura, carregam-se 25 ml de clorofórmio. Adicionam-se 10 g de S-tenatoprazole obtido como indicado no Exemplo 1, e mantém-

se sob agitação até a solubilização no clorofórmio. Arrefece-se no banho de água/gelo a 4-5°C, e depois adicionam-se 150 ml de acetona e mantém-se a 4-5°C.

Adiciona-se sob agitação 3,85 g de lixívia de soda (30%) mantendo-se a temperatura a 4-5°C, e depois deixa-se o meio reaccional voltar à temperatura ambiente (20-25°C) mantendo-se sob agitação durante 16 horas. Observa-se um início de precipitação após uma hora de contacto.

O meio reaccional é arrefecido a uma temperatura de 4-5°C no banho de gelo e mantém-se sob agitação durante 4 horas. Após filtração do meio reaccional sobre vidro sinterizado, recolhe-se um pó que é enxaguado com 15 ml de acetona previamente gelada. Após secagem numa estufa sob vácuo a 60°C uma noite, obtém-se cerca de 10 g de produto sob forma de sal de sódio mono-hidratado do S-tenatoprazole com um rendimento superior a 90%.

As características do sal são idênticas às do Exemplo 2.

#### Exemplo comparativo 4

Preparação do sal de sódio anidro do S-(-)-tenatoprazole

A partir do S-(-)-tenatoprazole do Exemplo 1, e procedendo como descrito no Exemplo 2, faz-se reagir o hidróxido de sódio em solução aquosa sobre o S-tenatoprazole a 60°C para obter um liquido oleoso que é retomado em acetona após eliminação da água sob pressão reduzida, e depois enxaguado e secado. O produto obtido é colocado em suspensão numa mistura metanol/acetonitrilo (25/75) a 50°C, e depois arrefece-se a 5°C para formar um precipitado branco que é recolhido por filtração, operando ao abrigo da humidade.

Rendimento de cristalização: 85%.

O diagrama de difracção RX, efectuado sobre um equipamento de tipo Brüker D5000 (anticátodo Cobre, 40V 30mA), obtém os seguintes resultados:

Ângulo (°) 2-teta	valor de d	Intensidade
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

Características de DVS (os registros são efectuados nas mesmas condições que no Exemplo 2):

Humidade residual %	Tomada de água (p/p%)	
	Absorção	Dessorção
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

Constata-se que para além de 60% de humidade relativa (humidade residual) a fase anidra se torna deliquescente de maneira irreversível, ao contrário da fase mono-hidratada.

Exemplo comparativo 5

Preparação do solvato 1,4-dioxano / sal de sódio do S-(-)-tenatoprazole

A partir do S-(-)-tenatoprazole do Exemplo 1, faz-se reagir o hidróxido de sódio em solução aquosa sobre o S-tenatoprazole a 60°C de acordo com o método descrito no Exemplo 2, para obter um líquido oleoso que é retomado em acetona após eliminação do água sob pressão reduzida, e depois enxaguado e seco.

O produto assim obtido é colocado em suspensão num volume suficiente de 1,4-dioxano a 25°C (1 g para cerca de 100 ml de dioxano). Deixa-se concentrar lentamente a suspensão à temperatura ambiente durante 48 horas e depois filtra-se para obter o solvato 1,4-dioxano / sal de sódio (1/1) sob forma de pó branco.

Análise termogravimétrica:

A análise termogravimétrica é realizada nas condições descritas no Exemplo 2.

Numa primeira etapa observa-se uma evaporação.

Numa segunda etapa, de 70 a 100°C, produz-se a dessolvatação do 1,4-dioxano. A perda de massa nas 3ª e 4ª etapas justifica a estequiometria do solvato 1/1.

Diagrama de difracção RX:

O diagrama de difracção RX é efectuado sobre um equipamento do tipo Brüker D5000 (anticátodo Cobre, 40V 30mA). Os resultados são indicados em seguida.

Ângulo (°) 2-Teta	Valor de d	Intensidade
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

Ângulo (°) 2-Teta	Valor de d	Intensidade
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

#### Exemplo comparativo 6

##### Preparação do sal de sódio amorfo do S-(-)-tenatoprazole

Num balão de 50 ml que contém 1,0 g de S-(-)-tenatoprazole obtido como indicado no Exemplo 1, adiciona-se 1,0 ml de água e depois 0,6 ml de hidróxido de sódio em solução aquosa (5 M) à temperatura ambiente.

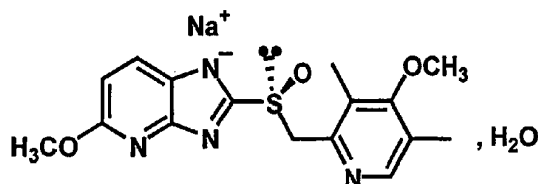
A mistura reaccional é levada a 60°C e mantida sob agitação durante 2,5 horas. Obtém-se um líquido oleoso que é arrefecido a temperatura ambiente, e depois o solvente é eliminado sob pressão reduzida a 40°C. Após adição de 5 ml de água e agitação, o sal amorfo precipita e é recolhido por filtração. O espectro de difracção de raios-X efectuado não apresenta banda de difracção.

Lisboa,



REIVINDICAÇÕES

1. Sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, representado pela seguinte fórmula geral (II):



2. Solução concentrada de sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, caracterizada por a concentração em sal mono-hidratado ser superior ou igual a 50 g/l.

3. Solução concentrada de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por a concentração em sal mono-hidratado ser superior ou igual a 100 g/l.

4. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole de acordo com a reivindicação 1, associado a um ou vários excipientes e suportes farmacêuticamente aceitáveis.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por estar sob forma de dose unitária contendo 10 a 80 mg de princípio activo.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por a dose unitária estar compreendida entre 15 e 40 mg.

7. Utilização do sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole substancialmente isento do enantiómero (+) ou R-tenatoprazole, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias digestivas.

8. Utilização do sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias digestivas em que uma inibição da secreção ácida deve ser intensa e prolongada.

**9.** Utilização do sal de sódio de S-tenatoprazole para o fabrico de um medicamento para o tratamento de patologias digestivas, do refluxo gastro-esofágico e de hemorragias digestivas em pacientes polimedicamentados.

**10.** Utilização do sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole para o fabrico de um medicamento que apresenta propriedades farmacocinéticas melhoradas.

**11.** Processo de preparação do sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, caracterizado por ser fazer reagir hidróxido de sódio sobre o S-tenatoprazole, a uma temperatura compreendida entre 50 e 70°C, e depois se fazer precipitar o sal obtido após eliminação do solvente.

**12.** Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a temperatura reaccional ser cerca de 60°C.

**13.** Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 e 12, caracterizado por a reacção ser efectuada num solvente tal como água, clorofórmio, DMSO ou um solvente prótico, por exemplo metanol ou etanol.

**14.** Processo de preparação enantio-selectiva do sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, caracterizado por consistir em efectuar uma oxidação enantio-selectiva de um sulfureto da seguinte fórmula geral (I):



na qual A é um grupo 4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilo e B representa um grupo 5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridilo, por meio de um agente oxidante na presença de um catalisador à base de vanádio e de um ligante quirál num solvente específico do sulfureto e um solvente específico do ligante, seguida de uma salificação por hidróxido de sódio, para obter o sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole.

**15.** Composição para administração por via oral do sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, caracterizada por ser constituída por uma mistura de diluente, agente

desintegrante e sal de sódio mono-hidratado de S-tenatoprazole, sendo este núcleo revestido com uma película gastro-resistente.

**16.** Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por o diluente ser um diluente celulósico.

**17.** Composição de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por o diluente ser um excipiente para compressão directa.

**18.** Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por o agente desintegrante ser um polímero celulósico, tal como um polímero de carboximetilcelulose.

**19.** Composição de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por o agente desintegrante ser croscarmelose sódica.

Lisboa,