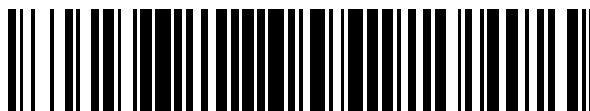


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 848**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06013379 .0**
96 Fecha de presentación: **28.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1780207**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Hidrato cristalino de la sal de estroncio de Esomeprazol, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que lo contiene**

30 Prioridad:
26.10.2005 KR 20050101059

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

73 Titular/es:
HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550, Dongtangiheung-ro Dongtan-myeon
Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-813, KR

72 Inventor/es:
HA, TAE HEE;
OH, HEE SOOK;
KIM, WON JEOUNG;
PARK, CHANG HEE;
KIM, EUN YOUNG;
KIM, YOUNG HOON;
SUH, KWEE HYUN y
LEE, GWAN SUN

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

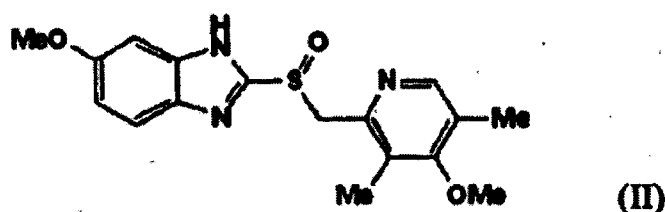
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 390 848 T3

DESCRIPCIÓN

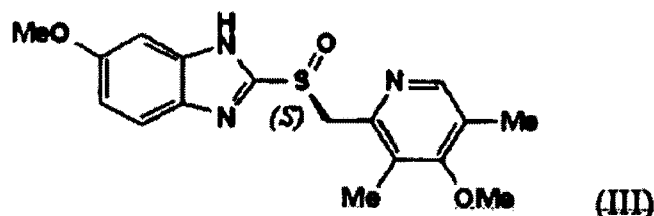
Hidrato cristalino de la sal de estroncio de Esomeprazol, procedimiento para su preparación y composición farmacéutica que lo contiene

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol que tiene una pureza óptica, estabilidad térmica, solubilidad y falta de higroscopicidad mejoradas, a un procedimiento para la preparación del mismo y una composición farmacéutica que contiene al mismo.
- 10 [0002] El Omeprazol, 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol que tiene la estructura de fórmula (II), se conoce como una H^+/K^+ -ATPasa o inhibidor de la bomba de protones que es eficaz en la inhibición de la secreción de ácido gástrico para proteger a las células gastrointestinales (véase el documento de Patente Europea N° 0 005 129), y sus formulaciones comerciales, Losec® y Prilosec® (AstraZeneca AB), se comercializan como medicamentos para la prevención y el tratamiento de trastornos relacionados con los ácidos
- 15 gástricos. Este omeprazol se debería formular como una forma recubierta entérico debido a que posee una molécula estructuralmente neutra y, por lo tanto, es térmica y químicamente inestable en condiciones que estén por debajo del valor de pH neutro.



- 20 [0003] El documento de Patente de los Estados Unidos N° 4.738.974 desvela sales de omeprazol e hidratos de las mismas, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, titanio, amonio y guanidinio. Tales sales de omeprazol son mucho más estables que el omeprazol en la forma neutra.
- 25 [0004] El omeprazol es una mezcla racémica compuesta por cantidades iguales de los enantiómeros R y S. El S-omeprazol de fórmula (III) es mucho más preferida que el isómero R en el tratamiento de úlcera gástrica o duodenal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, etc., ya que el isómero R tiende a metabolizarse en metabolitos inactivos en las variaciones irregulares. Por lo tanto, se han realizado muchos intentos para desarrollar un procedimiento para la preparación de S-omeprazol puro que esté básicamente libre de R-omeprazol.

30



- [0005] Por ejemplo, se ha resuelto el omeprazol racémico para aislar el isómero S mediante cromatografía líquida de alta resolución (véase Erlandsson et al., Journal of Chromatography, 1990, 535, 305-319), y se desvela un
- 35 proceso para la preparación de cada uno de los enantiómeros del omeprazol en el documento de Publicación de Patente PCT N° WO 1992/08716. Sin embargo, no se han observado productos de S-omeprazol separados en forma de un sólido estable de la pureza farmacéutica requerida. El documento de Patente de los Estados Unidos N° 6.162.816 desvela un S-omeprazol cristalino, pero incluso esta forma cristalina de S-omeprazol no es lo suficientemente estable.
- 40 [0006] Los documentos de Patente de los Estados Unidos números 5.714.504 y 5.693.818 desvelan sales de S-omeprazol e hidratos de las mismas, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, y amonio. Los documentos de Patente de los Estados Unidos números 6.369.085 y 6.511.996 desvelan la sal de potasio cristalina así como el dihidrato y el trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol, junto con sus polimorfos. Estas sales de
- 45 S-omeprazol tienen una estabilidad superior a la del S-omeprazol mismo.

[0007] En la actualidad, las sales de S-omeprazol de sodio, potasio y magnesio, o los hidratos de las mismas se comercializan en el mercado con el nombre comercial Nexium® (AstraZeneca AB) como un medicamento para la

prevención y el tratamiento de la úlcera. Las sales de sodio y potasio se prefieren para la administración inyectable debido a su buena solubilidad, pero no son adecuadas para administración por vía oral debido a su higroscopicidad. Por otra parte, se prefiere el trihidrato no higroscópico de la sal de magnesio de S-omeprazol en términos de la administración por vía oral de una forma sólida del omeprazol, pero no es fácil conseguir la pureza óptica requerida farmacéuticamente. Por lo tanto, se ha sometido el trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol a intercambio salino con la sal de sodio o potasio ópticamente pura preparada con antelación para conseguir efectos terapéuticos satisfactorios (véase Cotton et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 3819-3825).

[0008] Los documentos de Publicación de Patente PCT números WO 2004/099182, WO 2005/011692, WO 2003/074514, WO 2005/023796 y WO 2005/023797 desvelan sales de S-omeprazol de bario, cinc, t-butilamina, adamantanoamina y α -metilciclohexanometanamina, pero, estas sales no son mejores que el trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol en términos de solubilidad, cristalinidad, higroscopicidad, estabilidad y pureza óptica.

[0009] En vista de la técnica anterior, por tanto, existe una necesidad para el desarrollo de una sal mejorada de S-omeprazol para administración por vía oral.

[0010] El estroncio es un metal alcalinotérreo del grupo IIA y existe en la naturaleza en forma de 4 isótopos, ^{88}Sr (82,58%), ^{87}Sr (7,00%), ^{86}Sr (9,86%) y ^{84}Sr (0,56%). También se conoce que el que el estroncio no plantea problemas de seguridad incluso a una dosis de 633 mg/kg/día en ratas (véase P. J. Marie et al., *Mineral & Electrolyte Metabolism*, 1985, 11, 5-13). Se ha divulgado que el estroncio se ingiere por la población con una media de aproximadamente 3,3 mg/día por 70 kg de peso corporal cada día durante el curso de la vida (véase Report of Toxicological Profile for Strontium, U.S. Department of Health and Human Services, 2004). Se conoce de forma adicional que el estroncio ayuda en el metabolismo del calcio de los tejidos óseos al fomentar la formación de hueso e inhibir la reabsorción en los tejidos óseos (véase S. P. Nielsen, *Bone*, 2004, 35, 583-588). Como un ejemplo típico de las sales de estroncio que han tenido un uso farmacéutico, se conoce el ranelato de estroncio, la sal de estroncio del ácido ranélico. Sin embargo, hasta la fecha no existe ninguna sal de estroncio de los derivados de benzimidazol débilmente ácidos incluyendo el omeprazol.

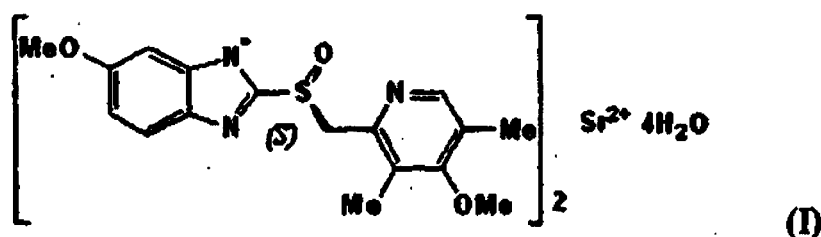
[0011] Los presentes inventores se han esforzado para desarrollar una nueva sal de S-omeprazol y han descubierto que el hidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol posee una pureza óptica, estabilidad térmica, falta de higroscopicidad y solubilidad muy mejoradas con respecto a las sales convencionales.

[0012] El documento de Patente WO 2006/120520 A1 desvela sales de estroncio de S-omeprazol, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen las mismas.

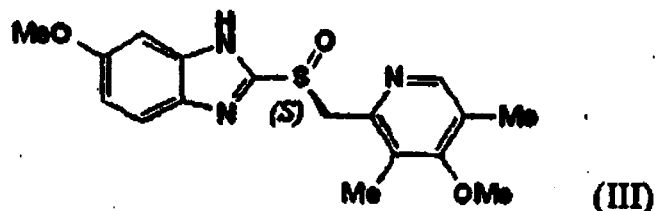
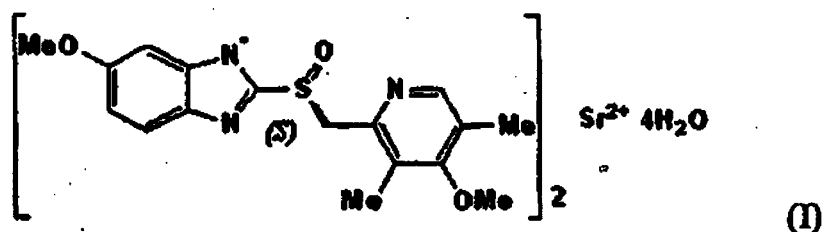
[0013] El documento de Patente de los Estados Unidos N° 6.369.085 describe la sal de magnesio del enantiómero S del trihidrato de omeprazol, los procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen la misma.

[0014] Es un objeto principal de la presente invención proporcionar un hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol y un procedimiento para la preparación del mismo.

[0015] De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol, de manera más específica, el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I):



[0016] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I), que comprende la etapa de adición de hidróxido de estroncio u otra sal de estroncio a una solución neutra o básica que contiene S-omeprazol de fórmula (III) y la agitación de la mezcla resultante:



[0017] De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol como un ingrediente activo para la prevención o el tratamiento de los trastornos relacionados con los ácidos gástricos.

[0018] La presente invención se resuelve basándose en las reivindicaciones 1 a 12.

[0019] Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la presente invención tomada junto con las figuras que la acompañan, que muestran respectivamente:

Figura 1: espectro de difracción de rayos X de polvo cristalino (XPRD) del tetrahidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención; y

Figura 2: curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del tetrahidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención.

[0020] La sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I) de la presente invención es una nueva sal de S-omeprazol, que es ópticamente más pura, térmicamente más estable, menos higroscópica y más soluble que cualquier otra sal de magnesio.

[0021] La sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención forma un tetrahidrato de estructura cristalina en la que dos moléculas de S-omeprazol y cuatro moléculas de H₂O se coordinan con el ión estroncio (II), y su espectro de difracción de rayos X de polvo cristalino (XRD) muestra picos principales que tienen unos valores I/I₀ de al menos un 3% (I es la intensidad de cada pico; I₀ es la intensidad del pico más intenso) en 2θ ± 0,2 de 5,6, 11,1, 13,5, 14,8, 16,2, 17,5, 18,0, 20,1, 20,4, 21,2, 22,2, 24,5, 25,2, 26,3, 27,5, 29,8, 31,1, 32,8 y 36,5 (Figura 1). Además, la curva de calorimetría diferencial de barrido de la sal de estroncio de S-omeprazol obtenida con 5 °C/min muestra un pico endotérmico de aproximadamente 179 J/g que comienza a aproximadamente 100 °C alcanzando su punto máximo a aproximadamente 118 °C, así como un pico exotérmico de aproximadamente 451 J/g que comienza a aproximadamente 203 °C alcanzando su pico a aproximadamente 211 °C (Figura 2). El contenido de humedad de la sal de estroncio de S-omeprazol determinado mediante el uso de un titulador de Karl-Fischer es de un 8,0% a un 9,5% (calculado para tetrahidrato, 8,49%) y el punto de fusión observado para la misma es de aproximadamente 202 °C.

[0022] Tal hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol satisface la estabilidad farmacéuticamente requerida puesto que puede mantener el contenido de humedad, pureza y cristalinidad iniciales en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C con un 60% de humedad relativa, expuesto), en condiciones de envejecimiento acelerado (40 °C con un 75% de humedad relativa, expuesto) y en condiciones de estrés (60 °C y un 75% de humedad relativa, cerrado) durante un periodo de 2 a 4 semanas.

[0023] De forma adicional, el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención puede ser farmacéuticamente preferente en términos de solubilidad en agua sobre las otras sales de S-omeprazol. Por ejemplo, tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 17,6 mg/ml, que es al menos 10 veces mayor que la del trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol.

[0024] De acuerdo con la presente invención, el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I) se puede preparar mediante la adición de hidróxido de estroncio u otra sal de estroncio a una solución neutra o básica que comprende S-omeprazol de fórmula (III).

- 5 **[0025]** De forma específica, el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol se puede preparar mediante la adición de hidróxido de estroncio a una solución neutra que contiene S-omeprazol de fórmula (III), la agitación de la mezcla resultante hasta que se forma un precipitado, y la filtración y secado de los precipitados resultantes mediante un procedimiento convencional. La solución neutra significa una solución preparada mediante la disolución o suspensión de S-omeprazol en un disolvente orgánico seleccionado entre metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 10 acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona, preferentemente, metanol y acetona, o en una mezcla de uno de los disolventes orgánicos y agua que, preferentemente, tiene una proporción de mezcla de 99:1 a 50:50 (v/v). En la presente invención, el hidróxido de estroncio se usa preferentemente en una cantidad de 0,5 a 0,75 equivalentes molares basados en 1 equivalente molar del S-omeprazol de fórmula (III). Además, el procedimiento de agitación se puede realizar a una temperatura que varía desde 0 °C hasta la temperatura del punto de ebullición del disolvente 15 utilizado durante un periodo de 30 minutos a 24 horas.

- [0026]** De forma alternativa, el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol se puede preparar mediante la adición de una sal reactiva de estroncio a una solución básica que contiene S-omeprazol de fórmula (III) y una base, la agitación de la mezcla resultante hasta que se forma un precipitado, y la filtración y el secado de los 20 precipitados resultantes mediante un procedimiento convencional. La sal reactiva de estroncio se puede seleccionar entre cloruro de estroncio, bromuro de estroncio, sulfato de estroncio, nitrato de estroncio, perclorato de estroncio, acetato de estroncio, carbonato de estroncio y oxalato de estroncio, preferentemente cloruro de estroncio y acetato de estroncio. La solución básica significa una solución preparada mediante la disolución o la suspensión de S-omeprazol y una base en un disolvente orgánico seleccionado entre metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 25 acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona, preferentemente, metanol y acetona, o en una mezcla de uno de los disolventes orgánicos y agua que, preferentemente, tiene una proporción de mezcla de 99:1 a 50:50 (v/v). La base se puede seleccionar entre hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, amoníaco, metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina y trietilamina, preferentemente hidróxido sódico e hidróxido potásico. En esta realización, la base se usa preferentemente en una cantidad que varía de 1 a 3 equivalentes 30 molares basados en 1 mol de S-omeprazol de fórmula (III) y la cantidad de la sal reactiva de estroncio está preferentemente en el intervalo de 0,5 a 0,75 equivalentes molares basados en 1 equivalente molar de la base. La agitación se puede conducir a una temperatura que varía desde 0 °C hasta la temperatura del punto de ebullición del disolvente utilizado durante un periodo de 30 minutos a 24 horas.

- 35 **[0027]** La solución neutra o básica usada en la presente invención se puede obtener durante la preparación del S-omeprazol de acuerdo con cualquiera de los procedimientos conocidos tal como el procedimiento desvelado en el documento de Solicitud de Patente Coreana N° 2005-68761. Es preferente que la solución neutra o básica se use en una cantidad que varíe de 1 a 20 ml, preferentemente de 3 a 10 ml basados en 1 g de S-omeprazol de fórmula (III).

- 40 **[0028]** De acuerdo con el procedimiento de la presente invención descrito previamente, las sales de S-omeprazol que tienen una alta pureza óptica se pueden obtener incluso cuando se usa S-omeprazol ópticamente impuro como material de partida.

- [0029]** De esta manera, el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I) que tiene una alta 45 pureza óptica de al menos un 99,0% de exceso enantiomérico (ee) no muestra higroscopicidad y muestra buena estabilidad frente a la humedad y el calor, de modo que se puede usar farmacéuticamente para la prevención o el tratamiento de trastornos relacionados con los ácidos gástricos tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y úlcera gástrica debida a hiperacidez.

- 50 **[0030]** Una composición farmacéutica que comprende el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol como ingrediente activo se puede administrar a través de varias vías que incluyen la vía oral, rectal y la aplicación inyectable, preferentemente la vía oral.

- [0031]** Para la administración por vía oral, la composición farmacéutica de la presente invención se puede 55 presentar en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, y similares, y se puede formular con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son excipientes tales como almidones, azúcar y manitol; agentes de relleno o agentes incrementadores tales como fosfato de calcio y derivados de la sílice; agentes aglutinantes tales como derivados de celulosa de carboximetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, gelatina, sales del ácido argínico, y polivinilpirrolidona; agentes 60 lubricantes tales como talco, estearato de magnesio o de calcio, aceite de ricino hidrogenado y polietilenglicol sólido; desintegrantes tales como povidona, croscarmelosa sódica, y crospovidona; y tensioactivos tales como polisorbato, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol. De forma adicional, se pueden preparar diversas composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad específica del ingrediente activo, con o sin aditivos tales como dichos excipientes, diluyentes o aditivos, de acuerdo con cualquiera de los procedimientos convencionales (véase 65 *Remington's Pharmaceutical Science*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición, 1995).

[0032] Para la administración inyectable estéril, la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mediante el relleno directo del hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable en viales en condiciones estériles, o mediante el relleno del polvo amorfo obtenido mediante la disolución del hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol y un

5 vehículo farmacéuticamente aceptable en agua estéril y a continuación la liofilización en viales, que se disuelve en agua estéril para su administración.

[0033] En una realización preferente, la composición farmacéutica para la administración por vía oral de la presente invención puede contener el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I) en una

10 cantidad que varía de un 0,1 a un 95% en peso, preferentemente de un 1 a un 70% en peso basado en el peso total de la composición.

[0034] Una dosis diaria típica del hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I) de la presente invención para un mamífero incluyendo un ser humano puede variar de aproximadamente 0,5 a 500 mg/kg

15 de peso corporal, preferentemente de 5 a 100 mg/kg de peso corporal, y se puede administrar en una dosis única o en dosis divididas.

[0035] La presente invención se describirá adicionalmente en detalle con referencia a los Ejemplos.

20 Ejemplo

[0036] Las condiciones de análisis por HPLC empleadas en los Ejemplos se listan a continuación, y la unidad "% de ee" como se usa en el presente documento significa exceso enantiomérico.

25 Condiciones A: Para la medida de la cantidad de omeprazol

[0037]

- Columna: Zorbax C8 XDB, 5 μ m (150 mm x 4,6 mm)
- 30 - Detector: 281 nm
- Caudal: 1,0 ml/minuto
- Condiciones de elución: solución tampón Na_2HPO_4 - NaH_2PO_4 / CH_3CN = 75/25 (v/v)

Condiciones B: Para la medida de la pureza óptica de la sal de estroncio de S-omeprazol

35

[0038]

- Columna: Chiral-AGP, 5 μ m (150 mm x 4 mm)
- Detector: 280 nm
- 40 - Caudal: 0,8 ml/minuto
- Condiciones de elución: solución tampón NaH_2PO_4 (pH 6,5)/ CH_3CN = 10/90 (v/v)

Ejemplo 1: Preparación de tetrahidrato de estroncio de S-omeprazol

45 [0039] Se disolvió S-omeprazol (30,0 g, 86,9 mmol) que tenía una pureza óptica de un 95% de ee en 200 ml de metanol, y a esto se añadió lentamente octahidrato de hidróxido de estroncio (13,8 g, 51,9 mmol) disuelto en 100 ml de metanol, seguido de la agitación la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con 100 ml de metanol y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 33,8 g del compuesto del título (rendimiento: 92%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.

50 PF.: 201~203 °C

Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 9,0% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)

Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,1% (calculado para el anhidrato, 11,3%)

Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,5% (calculado para el anhidrato, 88,7%)

Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,9% de ee

55 Rotación específica, $[\alpha]_D^{20}$: -31,1° (c = 1,0, acetona)

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,26 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,54 (dd, 1H), 4,58 (d, 2H, J = 13,3), 4,46 (d, 2H, J = 13,4), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3422, 2991, 2831, 2364, 1638, 1611, 1569, 1561, 1476, 1444,4, 1390, 1365, 1271, 1204, 1156, 1077, 1027, 1000, 855, 844, 798, 637, 487

60

[0040] Como se representa en el espectro de difracción de rayos X de polvo cristalino del tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol (Figura 1), el tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol es un cristal que tiene el patrón de difracción característico distintivo que se muestra en la Tabla 1, en la que se listan los picos principales que tienen unos valores I/I_0 de al menos un 3%.

65

Tabla 1

2 θ ($\pm$ 2)	d	I/I ₀ (%)	2 θ ($\pm$ 2)	d	I/I ₀ (%)
5,6	15,9	100	22,2	4,0	4,3
11,1	8,0	8,6	24,5	3,6	15,4
13,5	6,5	23,5	25,2	3,5	11,6
14,8	6,0	4,5	26,3	3,4	5,4
16,2	5,5	66,5	27,5	3,2	6,3
17,5	5,1	3,4	29,8	3,0	9,8
18,0	4,9	3,2	31,1	2,9	4,2
20,1	4,4	4,4	32,8	2,7	4,3
20,4	4,3	5,3	36,5	2,5	3,2
21,2	4,2	7,8			

2 θ : ángulo de difracción, d: espaciado de cada cara cristalina, I/I₀ (%): intensidad relativa del pico

- [0041]** Además, como se puede observar a partir de la Figura 2, la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenida con 5 °C/min del tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol mostró un pico endotérmico de aproximadamente 179 J/g que comienza a aproximadamente 100 °C alcanzando su punto máximo a aproximadamente 118 °C y un pico exotérmico de 451 J/g que comienza a aproximadamente 203 °C alcanzando su nivel máximo a aproximadamente 211 °C.

Ejemplo 2: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- [0042]** Se disolvió S-omeprazol (10,4 g, 30,1 mmol) que tenía una pureza óptica de un 90% de ee en 100 ml de metanol, y a esto se añadió lentamente octahidrato de hidróxido de estroncio (4,6 g, 17,3 mmol) disuelto en 100 ml de metanol, seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con 50 ml de metanol y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 10,7 g del compuesto del título (rendimiento: 84%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.
- P.F.: 201–203 °C
- Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 8,9% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
- Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,2% (calculado para el anhidrato, 11,3%)
- Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,4% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
- Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,9% de ee

Ejemplo 3: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- [0043]** Se disolvió S-omeprazol (10,4 g, 30,1 mmol) que tenía una pureza óptica de un 80% de ee en 100 ml de metanol, y a esto se añadió lentamente octahidrato de hidróxido de estroncio (4,6 g, 17,3 mmol) disuelto en 50 ml de metanol, seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con 50 ml de metanol y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 9,3 g del compuesto del título (rendimiento: 73%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.
- P.F.: 201–203 °C
- Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 8,7% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
- Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,2% (calculado para el anhidrato, 11,3%)
- Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,5% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
- Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,7% de ee

Ejemplo 4: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- [0044]** Se disolvió hidróxido sódico (3,8 g, 95,0 mmol) en 150 ml de agua, y en esto se disolvió S-omeprazol (27,5 g, 79,6 mmol) que tenía una pureza óptica de un 95% de ee. A esto se añadió lentamente hexahidrato de cloruro de estroncio (12,7 g, 47,8 mmol) disuelto en 150 ml de metanol, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con una mezcla de agua (20 ml) y metanol (80 ml) y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 29,7 g del compuesto del título (rendimiento: 88%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.
- P.F.: 201–203 °C
- Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 8,9% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
- Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,35% (calculado para el anhidrato, 11,3%)

Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,6% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,8% de ee

Ejemplo 5: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- 5 [0045] Se disolvió hidróxido potásico (5,3 g, 94,5 mmol) en 150 ml de agua, y en esto se disolvió S-omeprazol (27,5 g, 79,6 mmol) que tenía una pureza óptica de un 95% de ee. A esto se añadió lentamente hexahidrato de cloruro de estroncio (12,7 g, 47,8 mmol) disuelto en 150 ml de metanol, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con una mezcla de agua (20 ml) y metanol (80 ml) y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 28,7 g del compuesto del título (rendimiento: 85%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.
P.F.: 201~203 °C
Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 9,0% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,3% (calculado para el anhidrato, 11,3%)
10 Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,5% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,8% de ee

Ejemplo 6: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- 20 [0046] Se disolvió hidróxido potásico (5,3 g, 94,5 mmol) en 150 ml de agua, y en esto se disolvió S-omeprazol (27,5 g, 79,6 mmol) que tenía una pureza óptica de un 95% de ee. A esto se añadieron lentamente 150 ml de metanol y acetato de estroncio (10,3 g, 47,8 mmol) disueltos en 50 ml de agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con una mezcla de agua (20 ml) y metanol (80 ml) y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 28,0 g del compuesto del título (rendimiento: 83%)
25 en forma de un polvo cristalino de color blanco.
P.F.: 201~203 °C
Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 8,9% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,2% (calculado para el anhidrato, 11,3%)
Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,5% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
30 Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,9% de ee

Ejemplo 7: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- [0047] Un complejo de inclusión de (S)-(-)-binol y S-omeprazol (pureza óptica: 97,0% de ee) preparado de acuerdo con los Ejemplos 1 a 14 del documento de Solicitud de Patente Coreana N° 2005-68761 (80 g, 126,6 mmol) se
35 disolvió en 400 ml de metanol, y a esto se añadió octahidrato de hidróxido de estroncio (20 g, 75,3 mmol), seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con 150 ml de metanol y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 49,0 g del compuesto del título (rendimiento: 91%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.
40 P.F.: 201~203 °C
Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 9,0% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,2% (calculado para el anhidrato, 11,3%)
Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,5% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,9% de ee

45 Ejemplo 8: Preparación de tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol

- [0048] Un complejo de inclusión de (S)-(-)-binol y S-omeprazol (pureza óptica: 97,0% de ee) preparado de acuerdo con los Ejemplos 1 a 14 del documento de Solicitud de Patente Coreana N° 2005-68761 (50 g, 79,1 mmol) se
50 disolvió en 500 ml de acetato de isopropilo, y a esto se añadió hidróxido sódico (3,8 g, 95,0 mmol) disuelto en 150 ml de agua, seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la separación del acetato de isopropilo, la fase acuosa se lavó con 200 ml de acetato de isopropilo. A la fase acuosa básica que incluye S-omeprazol, se añadió lentamente hexahidrato de cloruro de estroncio (12,6 g, 47,5 mmol) disuelto en 150 ml de metanol. La solución suspendida se agitó durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se
55 lavó con una mezcla de agua (20 ml) y metanol (80 ml) y se secó a 45 °C durante 12 horas, para obtener 28,5 g del compuesto del título (rendimiento: 85%) en forma de un polvo cristalino de color blanco.
P.F.: 201~203 °C
Contenido de humedad (titulación de Karl-Fisher): 8,8% (calculado para el tetrahidrato, 8,49%)
Contenido de estroncio (titulación con EDTA): 11,3% (calculado para el anhidrato, 11,3%)
60 Contenido de omeprazol (HPLC, condiciones A): 88,6% (calculado para el anhidrato, 88,7%)
Pureza óptica (HPLC, condiciones B): 99,7% de ee

Ejemplo Comparativo 1: Preparación de trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol

[0049] Se preparó trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol de acuerdo con el Ejemplo 7 del documento de Patente de los Estados Unidos N° 6.369.085.

5

[0050] De forma específica, se disolvió hidróxido potásico (1,26 g, 22,5 mmol) en 30 ml de agua, y a esto se añadió S-omeprazol (5,18 g, 15,0 mmol) que tenía una pureza óptica de un 95% de ee. A continuación, se añadió lentamente sulfato de magnesio (1,81 g, 15,0 mmol) a la solución disuelta en 10 ml de agua, seguido de la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró, se lavó con 15 ml de agua, y se secó mediante el paso de aire templado a 45 °C durante 12 horas, para obtener el trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol en forma de un polvo cristalino de color blanco con un rendimiento de un 95%.

10

Ejemplos Comparativos de 2 y 3: Preparación de trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol

15 [0051] Se repitió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 excepto por el uso de S-omeprazol que tenía una pureza óptica de un 90% de ee y de un 80% de ee, respectivamente.

Ejemplo Experimental 1: Ensayo de pureza óptica

20 [0052] Los tetrahidratos de la sal de estroncio de S-omeprazol obtenidos en los Ejemplos 1 a 3 y los trihidratos de la sal de magnesio de S-omeprazol obtenidos en los Ejemplos Comparativos 1 a 3, respectivamente, se sometieron a un análisis por HPLC en las condiciones B descritas previamente, para medir la pureza óptica de los mismos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

25

Tabla 2

Efecto del incremento de la pureza óptica		
Material de partida (S-omeprazol)	Sal obtenida de S-omeprazol	
	Trihidrato de magnesio	Tetrahidrato de estroncio
95% de ee	95% de ee (Ej. Comp.1)	99,9% de ee (Ej. 1)
90% de ee	91,1% de ee (Ej. Comp.2)	99,9% de ee (Ej. 2)
80% de ee	81,4% de ee (Ej. Comp. 3)	99,7% de ee (Ej. 3)

[0053] Como se muestra en la Tabla 2, la pureza óptica de los tetrahidratos de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención fue notablemente mayor que la de los materiales de partida y que la de los trihidratos de la sal de magnesio de S-omeprazol.

30

Ejemplo Experimental 2: Ensayo de solubilidad en agua

[0054] El tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención y el trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol se disolvieron en agua desionizada hasta la saturación. La solubilidad en agua de cada una de las soluciones saturadas se analizó por HPLC en las condiciones A descritas previamente y se midió la cantidad disuelta de cada hidrato salino. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

35

Tabla 3

Sal	Solubilidad (mg/ml, 25 °C)	pH de saturación
Trihidrato de magnesio	1,5	9,9
Tetrahidrato de estroncio	17,6	10,2

40 [0055] Como se muestra en la Tabla 3, la solubilidad del tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención es al menos 10 veces superior que la del trihidrato de la sal de magnesio de S-omeprazol conocido, lo que sugiere que la sal de estroncio de la presente invención es más adecuada para la aplicación inyectable.

Ejemplo Experimental 3: Ensayo de higroscopicidad

[0056] La sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención se expuso en estado desnudo a una temperatura de 25 a 40 °C y a una humedad relativa de un 40 a un 90% durante un periodo de más de 15 días. Los contenidos de humedad de la sal de la presente invención medidos con un titulador de Karl-Fisher en los tiempos de almacenamiento de 0, 3, 7 y 15 días se muestran en la Tabla 4.

50

Tabla 4

Contenido de humedad (% en peso)				
	40% (25 °C)	60% (25 °C)	75% (40 °C)	90% (35 °C)
0 días	9,0	9,0	9,0	9,0
3 días	8,9	9,0	8,9	9,2
7 días	8,7	9,2	9,0	9,3
15 días	8,8	9,1	8,9	9,2
Contenido de humedad calculado: 8,49%				

[0057] Como se muestra en la Tabla 4, los tetrahidratos de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención fueron menos higroscópicos en unas condiciones de alta humedad, y su contenido de humedad inicial se mantuvo en unas condiciones de baja humedad.

Ejemplo Experimental 4: Ensayo de estabilidad al calor de la sal de la presente invención

- 10 **[0058]** La sal del Ejemplo 1 se almacenó con sellado hermético en unas condiciones de estrés de 60 °C y humedad relativa de un 75%, y se midieron las cantidades restantes de S-omeprazol activo después de 7, 14, 21 y 28 días mediante HPLC en las condiciones A. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

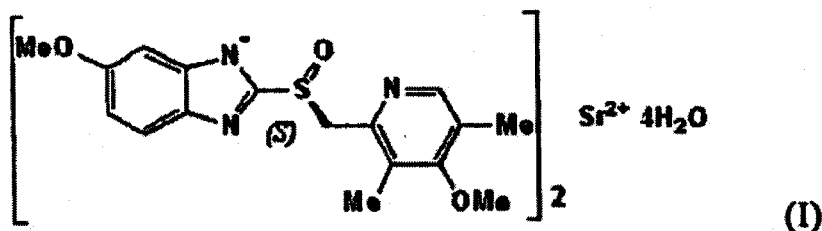
	Cantidad de S-omeprazol titulado (µg/mg)
Inicial	997
7 días	997
14 días	998
21 días	997
28 días	997

15

[0059] Como se muestra en la Tabla 5, el tetrahidrato de la sal de estroncio de S-omeprazol de la presente invención es altamente estable como se observa a partir de los resultados obtenidos en las condiciones de envejecimiento acelerado.

REIVINDICACIONES

1. Un hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol que está caracterizado por la estructura de fórmula (I):

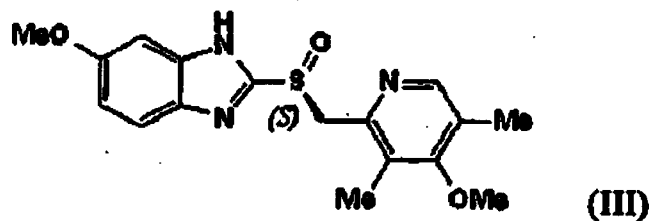
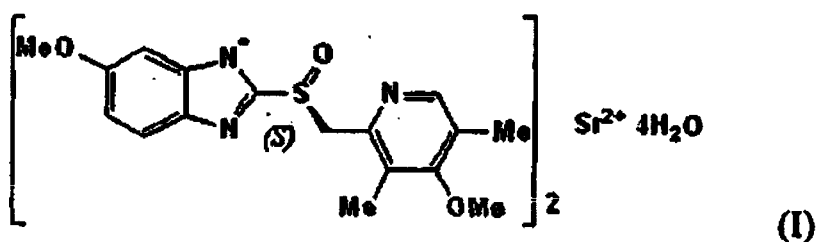


5

2. El hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de la reivindicación 1, cuyo espectro de difracción de rayos X de polvo muestra picos principales que tienen valores de I/I_0 de al menos un 3% en $2\theta \pm 0,2$ de 5,6, 11,1, 13,5, 14,8, 16,2, 17,5, 18,0, 20,1, 20,4, 21,2, 22,2, 24,5, 25,2, 26,3, 27,5, 29,8, 31,1, 32,8 y 36,5.

10

3. Un procedimiento para la preparación del hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de fórmula (I) de la reivindicación 1, que comprende la etapa de añadir hidróxido de estroncio a una solución neutra que contiene S-omeprazol de fórmula (III) y agitar la mezcla resultante:



15

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el hidróxido de estroncio se usa en una cantidad que varía de 0,5 a 0,75 equivalentes molares basados en un 1 equivalente molar de S-omeprazol.

20 5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la solución neutra que contiene S-omeprazol de fórmula (III) se prepara mediante la disolución o la suspensión de S-omeprazol en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona y una mezcla de los mismos, o en una mezcla de uno de los disolventes orgánicos mencionados previamente y agua.

25 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre metanol, acetona y una mezcla de los mismos.

7. Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de trastornos relacionados con los ácidos gástricos, que comprende el hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol de la reivindicación 1 como
30 ingrediente activo.

8. La composición de la reivindicación 7, que se administra en la forma de una formulación oral.

9. La composición de la reivindicación 7, en la que la cantidad de hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-
35 omeprazol está en el intervalo de un 0,1 a un 95% en peso basado en el peso total de la composición.

10. La composición de la reivindicación 7, en la que la cantidad de hidrato cristalino de la sal de estroncio de S-omeprazol está en el intervalo de un 1 a un 70% en peso basado en el peso total de la composición.
11. La composición de la reivindicación 7 para su uso en la preparación de una formulación inyectable estéril.
- 5 12. La composición de la reivindicación 7, en la que el trastorno relacionado con los ácidos gástricos es enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroenteritis o úlcera gástrica.

Figura 1

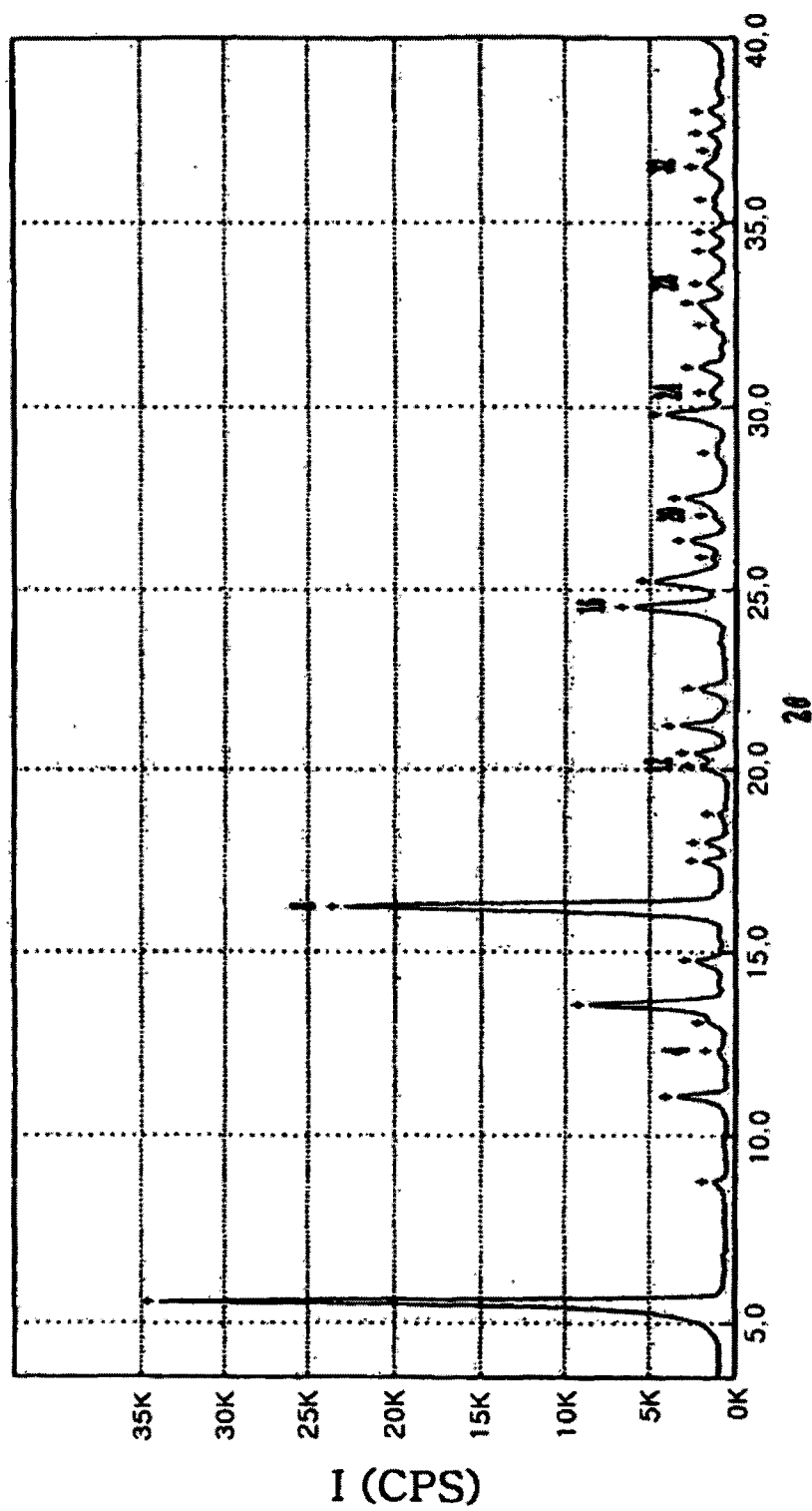


Figura 2

