

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 658**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2003 E 03747866 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 1527066**

54 Título: **Sal de (S)-pantoprazol y sus hidratos**

30 Prioridad:

29.07.2002 DE 10234617

06.12.2002 EP 02027275

30.05.2003 EP 03012411

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.07.2013

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)

Byk-Gulden-Strasse 2

78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

KOHL, BERNHARD;

MÜLLER, BERND;

HUBER, REINHARD;

HUMMEL, ROLF-PETER;

KROMER, WOLFGANG;

POSTIUS, STEFAN;

SIMON, WOLFGANG-ALEXANDER;

STURM, ERNST y

HANAUER, GUIDO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 415 658 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 (S)-pantoprazol y sus hidratos.

Objeto de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas sales del compuesto activo (S)-pantoprazol. Las nuevas sales pueden utilizarse en la industria farmacéutica para preparación de medicamentos.

Antecedentes de la invención

Debido a su acción inhibitoria de las H^+/K^+ -ATPasas, los piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles, tales como los conocidos, por ejemplo, por EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 y EP-A-0268956 tienen una importancia considerable en la terapia de los trastornos asociados con una secreción incrementada de ácido gástrico.

10 Ejemplos de compuestos activos de este grupo que están disponibles comercialmente o se encuentran en desarrollo clínico son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: omeprazol), (S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: esomeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfínil-1H-bencimidazol (INN: lansoprazol), 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfínil]-1H-bencimidazol (INN: rabeprazol) y 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfínil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina (INN: tenatoprazol).

Los derivados de sulfínilo arriba mencionados que, debido a su mecanismo de acción, son conocidos también como inhibidores de las bombas de protones o, de modo abreviado, como PPI, son compuestos quirales.

Descripción de la técnica afín

20 Por primera vez, la solicitud de patente internacional WO92/08716 describe un proceso químico que permite la separación de los piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles en sus antípodas ópticas. Los compuestos que se mencionan como preparados de manera ilustrativa incluyen, entre otros, los compuestos (+)- y (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol [= (+)- y (-)-pantoprazol]. La solicitud de patente internacional WO92/08716 menciona que los antípodas ópticas de los piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles, es decir los enantiómeros (+) y (-) o los enantiómeros (R) y (S), son útiles como compuestos activos en medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. En cuanto al modo de aplicación y la dosificación de los compuestos activos, se hace referencia, entre otras, a la Patente Europea 166 287.

25 Las solicitudes de patente internacional WO94/24867 y WO94/25028 reivindican el uso de los compuestos (-)- y (+)-pantoprazol para el tratamiento de trastornos gástricos en humanos. Se dice que cada estereoisómero presenta ventajas médicas comparado con el otro estereoisómero respectivo. Las descripciones mencionan también cierto número de posibles sales diferentes de los estereoisómeros, haciéndose referencia particular a la sal de sodio.

30 En la solicitud de patente internacional WO94/27988 se dan a conocer ciertas sales de (+)- y (-)-omeprazol y métodos para su preparación.

35 La solicitud de patente internacional WO97/41114 describe cierto proceso para preparación de sales de magnesio de piridin-2-ilmetilsulfínil-1H-bencimidazoles. Lo que se describe de manera ilustrativa es, entre otras cosas, la preparación de la sal de magnesio de pantoprazol racémico. Según los datos analíticos proporcionados, la sal que se prepara es pantoprazol-magnesio racémico en forma anhidra.

La solicitud de patente internacional WO00/10995 describe el dihidrato de la sal de magnesio de pantoprazol racémico.

40 Una propiedad común de todos los PPI mencionados anteriormente es su sensibilidad a los ácidos (finalmente esencial para su eficacia) que se hace evidente en su tendencia acusada a descomponerse en un ambiente neutro y en particular en un ambiente ácido, dando lugar a productos de descomposición fuertemente coloreados. En el pasado, no han faltado esfuerzos considerables, a pesar de la sensibilidad de los PPI a los ácidos, para obtener formas estables y almacenables de dosificación oral que comprendan estos PPI. Tales formas estables y almacenables de dosificación oral (por ejemplo tabletas o cápsulas) pueden obtenerse actualmente. Sin embargo, la preparación de estas formas orales de dosificación es relativamente complicada, y con respecto al empaquetamiento, deben tomarse asimismo ciertas precauciones complicadas a fin de que las formas de dosificación sean suficientemente estables durante el almacenamiento incluso en condiciones de almacenamiento extremas (por ejemplo en regiones tropicales con temperaturas elevadas y alta humedad atmosférica).

45

50 Adicionalmente, en el pasado no han faltado tampoco esfuerzos para adaptar la liberación del PPI en el cuerpo humano de la mejor manera posible para los requerimientos respectivos.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que la sal de sodio de (-)- o (S)-pantoprazol, que es particularmente preferida en la solicitud de patente internacional WO94/24867, no da lugar a una forma de almacenamiento estable. Durante diversos intentos para obtener una forma estable de dosificación oral para (-)-pantoprazol, se ha encontrado ahora que la sal de magnesio, en particular en forma hidratada, tiene propiedades de estabilidad muy sorprendentes, lo que hace de ella un candidato particularmente adecuado para uso en formas de dosificación sólidas u orales. Comparada con la sal de sodio de (-)-pantoprazol, la sal de magnesio tiene propiedades de estabilidad considerablemente mejoradas. Así, por ejemplo, el (-)-pantoprazol-magnesio dihidratado es, a 70°C, completamente estable durante una semana y no sufre virtualmente descoloración o descomposición alguna, mientras que durante el mismo periodo de tiempo y en condiciones idénticas, el color del hidrato de (-)-pantoprazol-sodio cambia a pardo, con formación de cantidades considerables de productos de descomposición.

Adicionalmente, el (-)-pantoprazol-magnesio hidratado, que es el objeto preferido de la invención, es una sal no higroscópica que tiene un contenido definido de agua de aproximadamente 4,4%, que corresponden al del dihidrato, mientras que el (-)-pantoprazol-sodio absorbe agua dependiendo de las condiciones de secado y la humedad atmosférica, y, correspondientemente, su contenido de agua varía desde 2 a 12%. Esta absorción de agua es reversible, por lo que es difícil ajustar un contenido de agua exacto. Sorprendentemente, no sólo el (-)-pantoprazol-sodio, sino que también el (-)-pantoprazol-calcio exhibe estas propiedades de estabilidad deficientes. El contenido de agua del (-)-pantoprazol-calcio varía desde 4 a 8% dependiendo de las condiciones de secado y la humedad atmosférica.

Comparado con el pantoprazol-magnesio dihidratado racémico, el (-)-pantoprazol-magnesio dihidratado tiene, sorprendentemente, mejor humectabilidad, una velocidad de disolución considerablemente mayor a pH 7-7,4 y, a pH 10, una solubilidad aproximadamente 10 veces mayor.

Según lo anterior, la invención proporciona en un primer aspecto la sal de magnesio de (-)-pantoprazol [= (S)-pantoprazol]. Preferiblemente, la invención proporciona los hidratos de la sal de magnesio de (-)-pantoprazol [= (S)-pantoprazol], es decir los hidratos del compuesto magnesio (-)-bis[[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazolida]. En este contexto, se pone un énfasis particular en hidratos, que - después del secado a presión reducida a 50°C - tienen un contenido de agua de 4,0 a 6,7%, en particular desde 4,0 a 5,5%. Se da preferencia particular a la forma hidratada que tiene un contenido de agua de aproximadamente 4,0 a 5,0%, en particular de 4,2 a 4,6%, que corresponde a un dihidrato.

El (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos pueden utilizarse para el tratamiento y la prevención de todos los trastornos que pueden tratarse o prevenirse utilizando PPI. En particular, (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos gástricos. En este contexto, debería hacerse mención particular a la estabilidad relativamente alta del (-)-pantoprazol-magnesio en forma de su dihidrato. Durante el almacenamiento en condiciones atmosféricas, la suma de sub-productos en el (-)-pantoprazol-magnesio dihidratado se mantiene virtualmente constante, mientras que en el caso de (-)-pantoprazol-sodio en condiciones idénticas (almacenamiento a 60-70°C) la pureza (según HPLC) disminuye desde 99,5 a 96-97%. Esta estabilidad relativamente alta al almacenamiento hace que el (-)-pantoprazol-magnesio dihidratado sea particularmente adecuado para uso en medicamentos.

Los hidratos de (-)-pantoprazol-magnesio se preparan de manera conocida per se por reacción de (-)-pantoprazol con una base de magnesio, por ejemplo un alcóxido de magnesio, o a partir de una sal fácilmente soluble de (-)-pantoprazol (por ejemplo (-)-pantoprazol-sodio) utilizando una sal de magnesio en agua o en mixturas de agua con disolventes orgánicos polares (por ejemplo alcoholes, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol, o cetonas, preferiblemente acetona).

Las sales de magnesio adecuadas para uso en el proceso son, por ejemplo, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, fluoruro de magnesio, yoduro de magnesio, formiato de magnesio, acetato de magnesio, propionato de magnesio, gluconato de magnesio o carbonato de magnesio. Es asimismo posible hacer reaccionar alcóxidos de magnesio (por ejemplo metóxido de magnesio, etóxido de magnesio, (iso)propóxido de magnesio, butóxido de magnesio, hexóxido de magnesio o fenóxido de magnesio) en un medio de alcoholato con (-)-pantoprazol o (-)-pantoprazol-sodio y cristalizar los hidratos de (-)-pantoprazol-magnesio por adición de agua. Adicionalmente, es posible recristalizar los hidratos (-)-pantoprazol-magnesio en, v.g., mixturas metanol/agua.

Para uso en formulaciones farmacéuticas sólidas, en particular orales, el hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según la invención se muele a fin de obtener cristales con una distribución de tamaños de partícula de 90%, preferiblemente 99%, inferior a 100 µm.

Según la invención, debe entenderse que "(-)-pantoprazol" incluye "(-)-pantoprazol, sustancialmente exento del enantiómero (+)".

Los ejemplos que siguen ilustran la invención con mayor detalle. P.f. denota punto de fusión, min. denota minuto(s), y h denota hora(s).

Ejemplos**1. Dihidrato de magnesio-(-)-bis-[[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazolida]**

A 20-25°C, se suspendieron 20,2 g (52,7 mmol) de (-)-pantoprazol {[(-)-[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol]} en 200 ml de agua purificada. Se añadió una solución de (55,2 mmoles) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua, y la mezcla se agitó a 20-30°C durante 30 min. La solución turbia se filtró con adición de un adyuvante de filtración (1 g de Hyflo-Super-Cel). Se añadieron luego gota a gota 6,32 g (31,2 mmol) de dicloruro de magnesio hexahidratado en 150 ml de agua, con agitación durante un periodo de 30 min. Después de 30 min adicionales, el sólido precipitado se separó por filtración con succión utilizando un filtro de succión, se agitó con agua (2 x 50 ml) y se filtró de nuevo con succión. El secado a presión reducida a 50-60°C dio, con un rendimiento de 17,36 g (80%), un hidrato de magnesio-(-)-bis-[[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazolida] que tenía un contenido de agua de 4,5-4,7% como un polvo incoloro a beige (p.f. 158-161°C, con descomposición).

Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -114^\circ$ (c = 0,5, medida en metanol)

Para la recristalización, se disolvieron a 55°C 1,88 g del hidrato en 6 ml de metanol, y se añadieron con agitación 20 ml de agua. Cristalizó un sólido incoloro a beige. Esto proporcionó el compuesto del título, de p.f. 160-163°C (con descomposición), que tenía un contenido de agua de 4,3-4,4%.

Alternativamente, el compuesto del título puede prepararse también a partir de mezclas de disolvente orgánico-acuoso. A este fin, (-)-pantoprazol-sodio, o (-)-pantoprazol junto con un equivalente de solución acuosa de hidróxido de sodio, por ejemplo 2N, se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona moderadamente caliente. Se añaden gota a gota 0,5 a 0,55 equivalentes de una sal de magnesio (por ejemplo cloruro de magnesio hexahidratado), disueltos en agua, y la mezcla se enfría con agitación. El sólido precipitado se separa por filtración, se lava con la mezcla de disolventes en cuestión y se seca a 50°C a presión reducida hasta que el peso se mantiene constante. Esto proporciona el compuesto del título como un polvo incoloro a beige.

2. Dihidrato de magnesio-(-)-bis-[[5-(difluorometoxi)]-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazolida]**A. (-)-Pantoprazol-Na**

Se suspendieron 36 g de (-)-pantoprazol en 180 ml de metil-isobutil-cetona (MIBK) y 18 ml de 2-propanol y se calentaron a una temperatura interna de 45°C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 15 min. A 50°C, se añadieron lentamente gota a gota a esta suspensión 11 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% (p/p). Resultó una solución clara a ligeramente turbia. Esta solución se agitó durante un rato adicional y se filtró luego para dar una solución clara.

El filtrado claro se enfrió lentamente a la temperatura ambiente. Entre 45°C y 30°C, se inició la cristalización, que pudo acelerarse por siembra con (-)-pantoprazol-sodio. La suspensión resultante se agitó a una temperatura interna de < 20°C durante 2 horas más. Se filtró luego la suspensión, y los cristales se lavaron con 40 ml de MIBK.

El secado se llevó a cabo en un armario de secado a vacío a < 50 mbar y 40-45°C. [Asimismo, es posible prescindir del secado y utilizar el producto húmedo (que tiene un contenido de MIBK de 10-20%) directamente para el paso B]. El producto cristalino blanco-beige obtenido después del secado era higroscópico. El contenido de agua era de 2 a 12%. La absorción y liberación de agua eran reversibles. Rendimiento: 34 g = 90% de la teoría (basado en producto anhidro). Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -95$ (c = 0,5, medida en metanol, teniendo la sal de sodio un contenido de agua de 12%). P.f.: 145-165°C (descomposición, teniendo la sal de sodio un contenido de agua de 2%); 102-109°C (descomposición, teniendo la sal de sodio un contenido de agua de 12%).

B. (-)-Pantoprazol-Mg

Se suspendieron 30 g de (-)-pantoprazol-sal de sodio (calculado como sustancia anhidra) en 260 ml de agua. La suspensión se calentó a 35-40°C y se agitó a 35-40°C durante 10 minutos más. Esto proporcionó una solución clara. La solución clara se enfrió a 22-27°C. Se disolvieron 14,3 g de cloruro de magnesio hexahidratado en 100 ml de agua, y a la temperatura ambiente y con agitación, la solución se añadió lentamente gota a gota a la solución de la sal de sodio de (-)-pantoprazol. La suspensión resultante se agitó luego a la temperatura ambiente durante 4 horas más. La suspensión se filtró a presión a través de un filtro Nutsche, y el producto se lavó dos veces, durante un rato cada vez, con 300 ml de agua. El secado en un armario de secado a vacío a < 50 mbar y 40-45°C proporcionó 27,5 g (90%) del compuesto del título con p.f. 160-163°C. Contenido de agua 4,3-4,4%. Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -129$ (c = 0,5, medida en metanol).

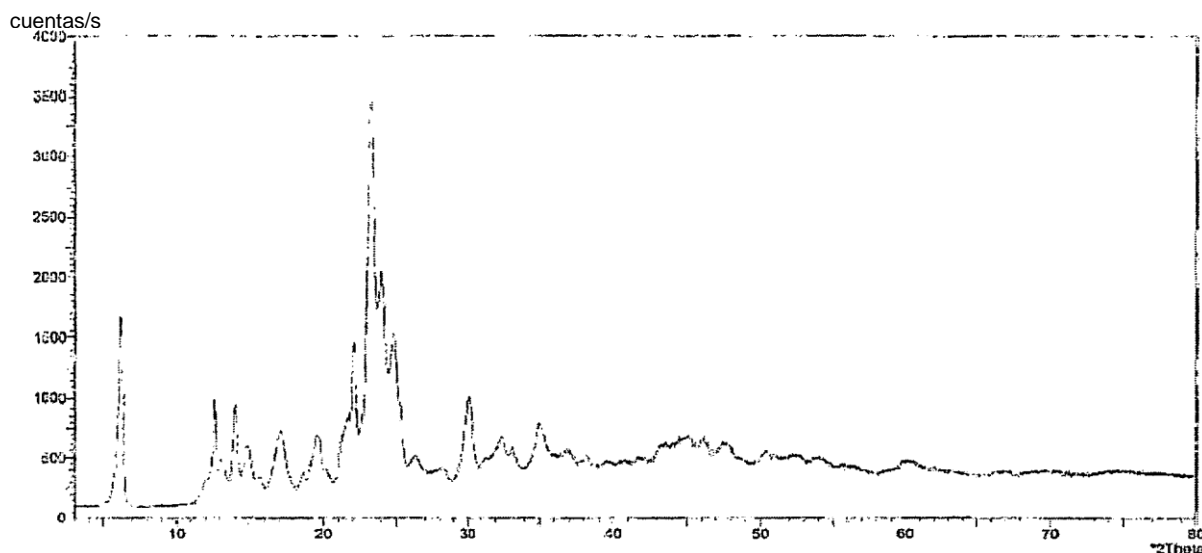
Recristalización de (-)-pantoprazol-Mg

5 Para la recristalización, 6,0 g del dihidrato de (-)-pantoprazol-Mg se disolvieron a 55°C en 18 ml de metanol. Después de 15 min, se añadieron 90 ml de agua con agitación a la solución de color pardo-anaranjado. Se separó por cristalización un sólido incoloro a beige. La suspensión resultante se agitó luego a 20-25°C durante 1 hora más. El sólido se separó por filtración, se lavó con 10 ml de agua y se secó a vacío durante 20 horas a 50°C. El rendimiento para el compuesto del título era 88% (5,26 g) con los datos siguientes:

P.F.: 161-165°C (con descomposición)

Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -130^\circ$ (c = 0,5, medida en metanol)

10 Datos XRD: Los patrones de difracción de rayos X en polvo se midieron en un difractómetro Philips PW 1800 a la temperatura ambiente en el intervalo de $3^\circ \leq 2\theta \leq 80^\circ$. Los patrones de difracción de rayos X en polvo del dihidrato de (-)-pantoprazol-magnesio, se caracterizan por reflexiones con intensidades fuertes (2θ aproximadamente 23°), medias (2θ aproximadamente $6^\circ, 12^\circ, 14^\circ, 17^\circ, 19^\circ, 22^\circ, 24^\circ, 25^\circ, 30^\circ, 33^\circ$ y 35°) y débiles (2θ aproximadamente $13^\circ, 16^\circ, 26^\circ, 28^\circ, 33^\circ$ y en el intervalo de 36° a 62°). Un diagrama ilustrativo de la difracción de rayos X en polvo se muestra a continuación:



15

El diagrama de difracción de rayos X en polvo del dihidrato de (-)-pantoprazol-magnesio.

Utilidad comercial

20 El (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos tienen propiedades farmacológicas útiles, que los hacen comercialmente utilizables. En particular, los mismos tienen un efecto inhibitorio acusado sobre la secreción de ácido gástrico y una acción protectora gastrointestinal excelente en los animales de sangre caliente, en particular los humanos. En este caso, los compuestos según la invención se distinguen por una acción muy selectiva, una duración de acción ventajosa, una biodisponibilidad particularmente alta, un perfil de metabolización que es uniforme entre diferentes individuos, la ausencia de efectos secundarios importantes y un amplio espectro terapéutico.

25 En este contexto, la "protección gastrointestinal" debe entenderse como la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales, en particular trastornos y lesiones gastrointestinales inflamatorias (tales como, por ejemplo, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, gastritis, intestino irritable debido a una producción incrementada de ácido o como resultado de medicamentos, GERD, enfermedad de Crohn, IBD) que pueden estar causados, por ejemplo, por microorganismos (por ejemplo Helicobacter pylori), toxinas bacterianas, medicamentos (por ejemplo ciertos antiflogísticos y fármacos antirreumáticos), productos químicos (por ejemplo etanol), jugo gástrico o estrés.

30 Con sus excelentes propiedades, el (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos son, en diversos modelos para la determinación de propiedades antiulcerógenas y antisecretorias, sorprendentemente, muy superiores a los compuestos de la técnica anterior, en particular con respecto a su estabilidad y sus propiedades de metabolización. Debido a estas propiedades, el (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos son muy adecuados para uso en medicina humana y veterinaria, donde los mismos se utilizan, en particular, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos gastrointestinales.

35

Según lo anterior, la invención proporciona además el uso de (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades arriba mencionadas.

La invención abarca también el uso de (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos para preparación de medicamentos utilizados para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades arriba mencionadas.

5 La invención proporciona también medicamentos que comprenden (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos.

Los medicamentos se preparan por procesos conocidos per se que son familiares para las personas expertas en la técnica. Como medicamentos, los hidratos de (-)-pantoprazol-magnesio se emplean como tales o, preferiblemente, en combinación con adyuvantes farmacéuticos o portadores adecuados en forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, supositorios, emplastos (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones o soluciones, donde el contenido de compuesto activo con ventaja desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95% y donde es posible producir formas de dosificación farmacéuticas (por ejemplo formas de liberación lenta o formas entéricas) que, por la elección apropiada de adyuvantes y portadores, son adecuadas para el compuesto activo y/o el comienzo de acción y/o la duración de acción deseados.

10 Los adyuvantes o portadores adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas son conocidos por las personas expertas en la técnica. Además de disolventes, formadores de gel, bases de supositorios, adyuvantes de producción de tabletas, y otros portadores para los compuestos activos, es posible utilizar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, agentes de enmascaramiento del sabor, conservantes, solubilizantes, colorantes o, en particular, promotores de la permeación y formadores de complejos (por ejemplo ciclo-dextrinas).

15 El (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos pueden administrarse por vía oral, parenteral o percutánea.

En medicina humana, se ha encontrado generalmente que es ventajoso administrar los hidratos de (-)-pantoprazol-magnesio, cuando se administran por vía oral, en una dosis diaria de 0,1 a 2, preferiblemente 0,2 a 1,5 y en particular 0,3 a 1,1, mg/kg de peso corporal [basado en (-)-pantoprazol], en caso apropiado en forma de una pluralidad de, preferiblemente 1 a 4 dosis individuales, a fin de obtener el resultado deseado. Para el tratamiento parenteral, es posible utilizar dosis similares o (en particular cuando los compuestos activos se administran por vía intravenosa) generalmente menores. La dosis y el tipo de administración óptimos de los compuestos activos requeridos en cada caso pueden ser determinados fácilmente por las personas expertas en la técnica.

20 Un aspecto adicional de la invención es por tanto un medicamento que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende desde 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.

30 Un aspecto adicional de la invención es un medicamento que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende desde 20 a 80 mg de (-)-pantoprazol.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos para tratamiento de trastornos gastrointestinales.

35 Un aspecto adicional de la invención es el uso de (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos para tratamiento de trastornos gastrointestinales en pacientes que son metabolizadores lentos.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos para tratamiento de trastornos gastrointestinales en pacientes que presentan riesgo de interacciones de fármacos.

40 Un aspecto adicional de la invención es el uso de (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos para tratamiento de trastornos gastrointestinales en pacientes que precisan inhibición de la secreción de ácido durante un periodo de tiempo prolongado.

Un aspecto adicional de la invención es un medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que son metabolizadores lentos, que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, en donde la dosis simple comprende desde 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.

45 Un aspecto adicional de la invención es un medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que son metabolizadores lentos, que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, en donde la dosis simple comprende desde 20 a 80 mg de (-)-pantoprazol.

Un aspecto adicional de la invención es un medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que presentan riesgo de interacciones de fármacos, que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende desde 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.

50 Un aspecto adicional de la invención es un medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que presentan riesgo de interacciones de fármacos, que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende desde 20 a 80 mg de (-)-pantoprazol.

Un aspecto adicional de la invención es un medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que precisan una inhibición de la secreción de ácido durante un periodo de tiempo prolongado, que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende desde 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.

- 5 Un aspecto adicional de la invención es un medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que precisan una inhibición de la secreción de ácido durante un periodo de tiempo prolongado, que comprende un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende desde 20 a 80 mg de (-)-pantoprazol.

10 Si el (-)-pantoprazol-magnesio y sus hidratos deben utilizarse para tratamiento de las enfermedades arriba mencionadas, las preparaciones farmacéuticas pueden comprender también uno o más ingredientes farmacológicamente activos de otros grupos de medicamentos. Ejemplos que pueden mencionarse incluyen tranquilizantes (por ejemplo del grupo de las benzodiazepinas, v.g., diazepam), fármacos espasmolíticos (v.g., biperiden o camilofina), fármacos anticolinérgicos (v.g., oxifenizina o fenclonina), anestésicos locales (v.g., tetracaína o procaína), y opcionalmente también enzimas, vitaminas o aminoácidos.

15 En este contexto, se pone un énfasis particular en la combinación de los compuestos según la invención con otros productos farmacéuticos que tamponan o neutralizan el ácido gástrico o que inhiben la secreción de ácido, tales como, por ejemplo, antiácidos (tales como, por ejemplo magaldrato) o bloqueadores de H_2 (v.g., cimetidina, ranitidina), y con antagonistas de la gastrina, con la finalidad de mejorar la acción principal en un sentido aditivo o superaditivo y/o eliminar o reducir los efectos secundarios u obtener un comienzo de acción más rápido. Puede hacerse mención también de la combinación fija o libre con NSAIDs (tales como, por ejemplo, etofenamato, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno o piroxicam) para prevenir el deterioro gastrointestinal causado por los NSAIDs, o con compuestos que modifican la motilidad gastrointestinal, o con compuestos que reducen la incidencia de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (TLOS), o con sustancias antibacterianas (tales como, por ejemplo, cefalosporinas, tetraciclinas, penicilinas, macrólidos, nitroimidazoles o sales de bismuto) para controlar *Helicobacter pylori*. Compuestos asociados de combinación antibacterianos que pueden mencionarse incluyen, por ejemplo, mezlocilina, ampicilina, amoxicilina, cefalotina, cefoxitina, cefotaximo, imipenem, gentamicina, ampicacina, eritromicina, ciprofloxacino, metronidazol, claritromicina, azitromicina y combinaciones de los mismos (v.g., claritromicina + metronidazol o amoxicilina + claritromicina).

Investigaciones Farmacológicas

30 1. Metabolización en los microsomas hepáticos humanos

I. Materiales y métodos

I) Microsomas hepáticos humanos: Pantoprazol racemato y los enantiómeros (+) y (-) (10 μ M de cada uno) se incubaron con microsomas hepáticos humanos (procedencia: TEBU, incubación en 1 mg/ml de proteína, Tris-HCl 100 mM, pH 7,4, NADPH₂ 1 mM). La reacción se terminó después de 30 y 120 minutos por medio de nitrógeno líquido, y el compuesto parental se detectó por HPLC (KH₂PO₄ 10 mM, pH 7,4, gradiente de acetonitrilo 20-48%).

II) CYP2C19 recombinante (procedencia: GENTEST); método de incubación como se describe en I) (en presencia de 0,1 mg/ml de proteína).

III) CYP3A4 recombinante (procedencia: GENTEST); método de incubación como se describe en I) (en presencia de 0,3 mg/ml de proteína).

II. Resultados

El (-)-pantoprazol (26%, valor medio, n = 3, SD = 3, 120 min) era metabolizado significativamente menos en los microsomas humanos comparado con el enantiómero (+) (44%, valor medio, n = 3, SD = 2, 120 min) y el racemato (44%, valor medio, SD = 4, 120 min), respectivamente. De manera análoga, en CYP2C19 los valores eran para: (-)-pantoprazol (54%, valor medio, n = 3, SD = 3, 120 min); (+)-pantoprazol: (64, valor medio, n = 3, SD = 5, 120 min); racemato (67%, valor medio, n = 3, SD = 1, 120 min). La biotransformación en CYP3A4 no era diferente entre los enantiómeros y el racemato.

La tasa menor de biotransformación de (-)-pantoprazol comparado con el enantiómero (+) permite esperar una menor biotransformación in vivo así como con el resultado de mayores niveles en plasma de (-)-pantoprazol. Clínicamente, esto puede traducirse en un riesgo menor aún para las interacciones con (-)-pantoprazol.

2. Inhibición de la producción de ácido en la rata Ghosh-Schild después de administración intravenosa

I. Introducción

Los piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazoles son compuestos quirales. Los dos enantiómeros, que existen para cada piridin-2-ilmetilsulfonil-1H-benzimidazol, son profármacos que requieren activación catalizada por ácidos para dar una sulfenamida, que es aquiral e idéntica para ambos enantiómeros. La sulfenamida aquiral reacciona luego covalentemente con las cisteínas de la bomba de protones gástrica para bloquearla. Por tanto, en términos farmacodinámicos, los dos enantiómeros deberían exhibir potencias y eficacias idénticas, con la condición de que los dos se metabolicen in vivo a la misma velocidad. Esto se supuso en el caso del pantoprazol basándose en datos de ratas que han demostrado inhibiciones porcentuales prácticamente idénticas por los dos enantiómeros de la sal de sodio (véase Kromer, W., Scand. J. Gastroenterol. 2001, 36, supl. 234: 3-9, Fig. 5). Tales experimentos previos tuvieron una duración de 3,5 horas después de la administración intravenosa del fármaco, y se han repetido ahora con los dos enantiómeros de la sal de magnesio de pantoprazol. Adicionalmente, los efectos de los dos enantiómeros de la sal de magnesio de pantoprazol se han determinado ahora en el intervalo de tiempo comprendido entre 3 y 7,5 horas después de la administración i.v. de 1 $\mu\text{mol/kg}$ de las sales de magnesio de ambos enantiómeros.

II. Materiales y métodos

Ratas CD Sprague Dawley hembra (190-210 g de peso corporal) se anestesiaron con 1,5 g/kg i.m. de uretano, en 5 ml/kg de solución salina fisiológica. La tráquea se intubó y se canularon a la vez la vena yugular externa izquierda (para administración del fármaco) y la vena femoral izquierda (para infusión de pentagastrina). Se insertó transoralmente una cánula esófago-cardias (diámetro: 1,7 mm), y se insertó una cánula pilórica (diámetro: 2,6 mm) a través del duodeno, y se aseguraron ambas con una ligadura. El catéter pilórico se hizo pasar a través de la pared abdominal derecha. La temperatura corporal se mantuvo a $37,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ por medio de radiación infrarroja y almohadilla eléctrica (control automático indefinido por sonda de temperatura rectal). Después de lavado concienzudo (aproximadamente 50-100 ml), se perfundió continuamente el estómago con 0,5 ml/min de solución salina fisiológica (37°C). En el efluente, recogido a intervalos de 15 minutos, se determinaron el pH y la producción de ácido, esta última por titulación a pH 7 con NaOH 0,01 N recién preparada.

Se estimuló la secreción gástrica por una infusión intravenosa continua (vena femoral izquierda) de 1 $\mu\text{g/kg}$ x minuto de pentagastrina (en 1,6 ml/h de solución salina fisiológica) comenzando después de la determinación de dos valores basales de secreción de ácido, es decir, 30 minutos después del comienzo de la perfusión del estómago. Véanse las barras horizontales en las Figuras 1 y 2 para la infusión de pentagastrina. Se administró por vía intravenosa 1 $\mu\text{mol/kg}$ de (-)-pantoprazol-Mg o (+)-pantoprazol-Mg en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal como una inyección intravenosa durante 30 s. Los controles recibieron la cantidad correspondiente de solución salina fisiológica. Téngase en cuenta que 1 μmol de pantoprazol-Mg es equivalente a 2 μmol del ácido libre de pantoprazol.

Experimento 1: Administración del fármaco 1 hora después del comienzo de la estimulación por pentagastrina (véase Figura 1).

Experimento 2: Administración del fármaco 3 horas después del comienzo de la estimulación por pentagastrina (véase Figura 2).

III. Resultados

La **Figura 1** del Experimento 1 demuestra claramente que los dos enantiómeros de pantoprazol-Mg son equiefectivos en el bloqueo de la producción de ácido durante las primeras 3,5 horas subsiguientes a la administración del fármaco.

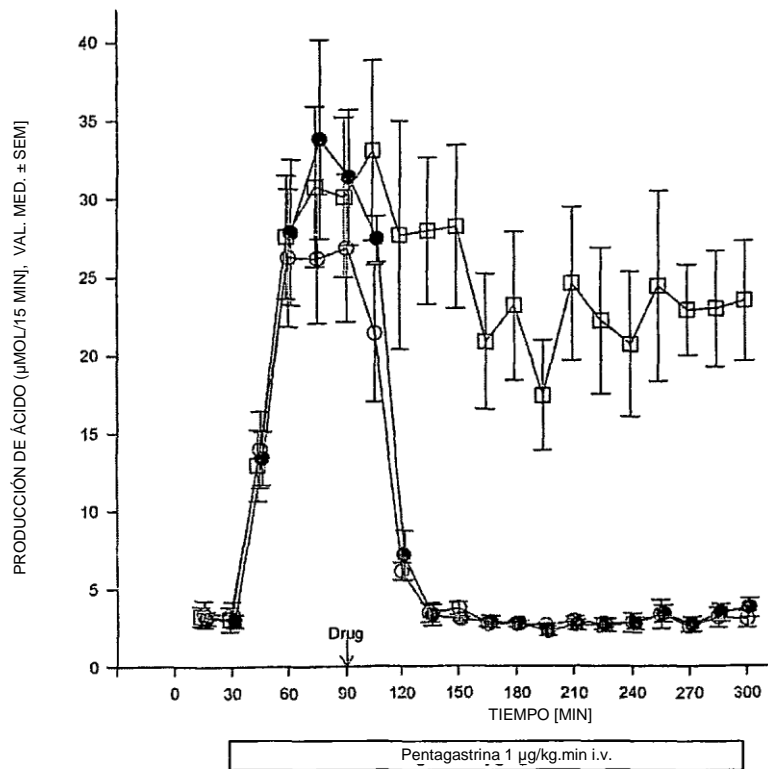


Figura 1: Inhibición del ácido por los enantiómeros de pantoprazol-Mg intravenosos. Administración del fármaco 1 hora después del comienzo de la estimulación por pentagastrina.

(○) 1 µmol/kg iv (-)-pantoprazol-Mg;

5 (●) 1 µmol/kg iv (+)-pantoprazol-Mg;

(□) Control

En el Experimento 2, en el que se administró el fármaco 3 horas antes del comienzo de la estimulación del ácido por pentagastrina, y se midió la producción de ácido durante las 4,5 horas siguientes, se encontró, sorprendentemente, que el enantiómero (-) era significativamente superior al enantiómero (+) en la inhibición de la secreción de ácido (Figura 2)

10

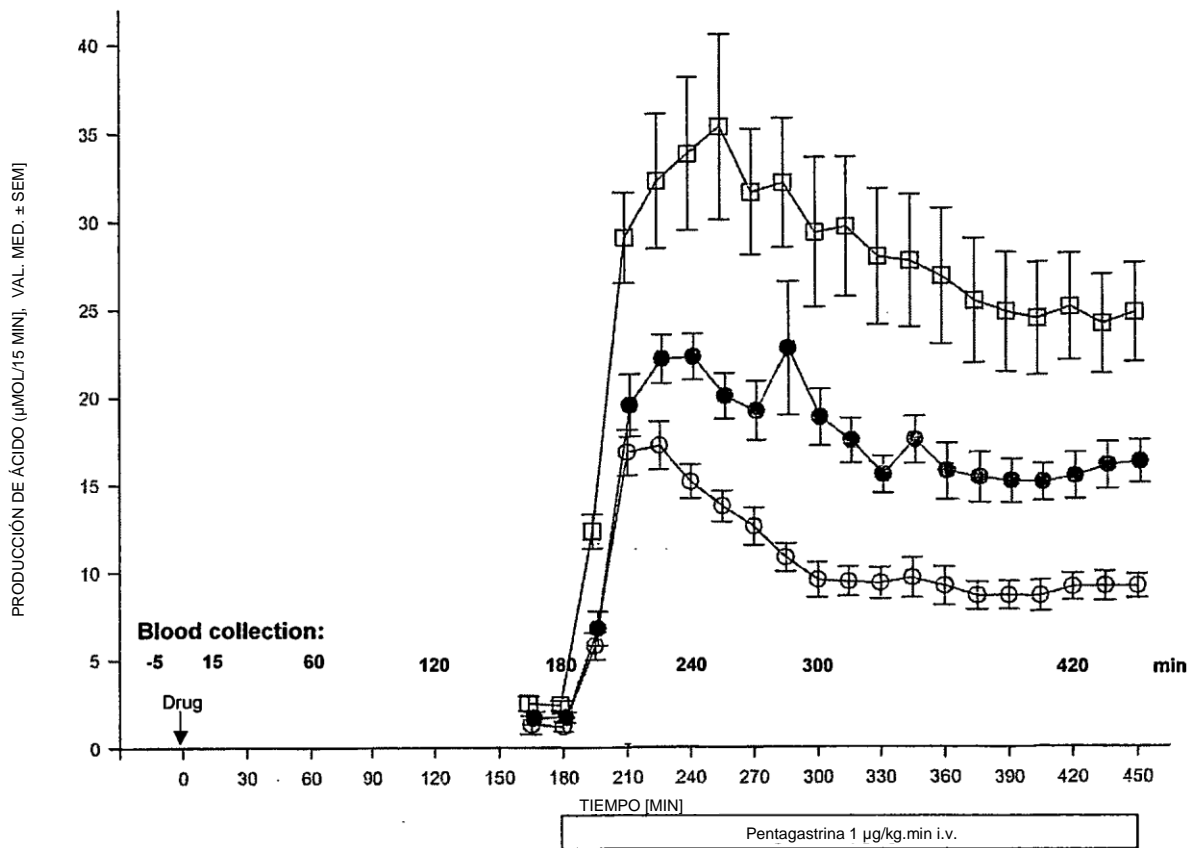


Figura 2: Influencia de los enantiómeros de pantoprazol-Mg intravenosos.

Administración del fármaco 3 horas antes del comienzo de la estimulación por pentagastrina.

(○) 1 µmol/kg iv (-)-pantoprazol-Mg;

5 (●) 1 µmol/kg iv (+)-pantoprazol-Mg;

(□) Control

10 El enantiómero (-) es significativamente más eficaz que el enantiómero (+) en el intervalo de tiempo entre 3 y 7,5 horas después de la administración del fármaco. Es importante observar que esta diferencia a favor del enantiómero (-) se mantiene y es todavía significativa incluso 7,5 horas después de la administración intravenosa del fármaco.

15 Este descubrimiento inesperado podría explicarse, por ejemplo, si la fijación preferencial y favorable de pantoprazol a la cisteína 822 de la bomba de protones se debiese principalmente a la fijación de su enantiómero (-). Esto podría aprovecharse terapéuticamente por administración del enantiómero (-) de pantoprazol a fin de conseguir una mayor duración de acción, comparado con el racemato o con los otros PPIs que no se fijan en absoluto a la cisteína 822 (Shin, J. M., y Sachs, G., Gastroenterology 2002, 123: 1588-1597).

REIVINDICACIONES

1. Hidratos de (-)-pantoprazol-magnesio -[(S)-pantoprazol-magnesio].
2. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de 4,0 a 6,7%.
3. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de 4,0 a 5,5%.
- 5 4. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de 4,0 a 5,0%.
5. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según la reivindicación 1, que tiene un contenido de agua de 4,2 a 4,6%.
6. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según la reivindicación 1, que es pantoprazol-magnesio dihidratado.
7. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con una distribución de tamaños de partícula de 99% inferior a 100 μm .
- 10 8. Un hidrato de (-)-pantoprazol-magnesio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con patrones de difracción de rayos X en polvo que se **caracterizan por** reflexiones con intensidades fuertes (2ϕ aproximadamente 23°), medias (2ϕ aproximadamente 6°, 12°, 14°, 17°, 19°, 22°, 24°, 25°, 30°, 33° y 35°) y débiles (2ϕ aproximadamente 13°, 16°, 26°, 28°, 33° y en el intervalo de 36° a 62°).
- 15 9. Medicamento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con adyuvantes habituales.
10. Medicamento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con adyuvantes habituales, en donde la dosis simple comprende de 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.
11. Medicamento para tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que son metabolizadores lentos, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende de 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.
- 20 12. Medicamento para tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que presentan riesgo de interacciones de fármacos, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende de 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.
- 25 13. Medicamento para el tratamiento de trastornos gastrointestinales para uso en pacientes que precisan una inhibición de la secreción de ácido durante un periodo de tiempo prolongado, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con adyuvantes habituales, donde la dosis simple comprende de 10 a 100 mg de (-)-pantoprazol.