

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 395**

51 Int. Cl.:

A61K 31/444 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2003** **E 08000893 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013** **EP 2014290**

54 Título: **Uso de tenatoprazol para el tratamiento del reflujo gastroesofágico**

30 Prioridad:

21.10.2002 FR 0213113

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2013

73 Titular/es:

SIDEM PHARMA SA (50.0%)
7 PLACE DU THÉÂTRE
2613 LUXEMBOURG, LU y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)

72 Inventor/es:

SCHUTZE, FRANÇOIS;
CHARBIT, SUZY;
FICHEUX, HERVÉ;
HOMERIN, MICHEL;
TACCOEN, ALAIN y
INABA, YOSHIO

74 Agente/Representante:

MORGADES MANONELLES, Juan Antonio

ES 2 412 395 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

Uso del tenatoprazol para el tratamiento del reflujo gastroesofágico

5 La presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, se refiere al tratamiento de enfermedades relacionadas con el reflujo gastroesofágico, a las hemorragias digestivas y a las dispepsias, y particularmente al uso de tenatoprazol en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades relacionadas con el reflujo gastroesofágico, a las hemorragias digestivas y a las dispepsias.

10 El tenatoprazol, es decir, la 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil]metil]sulfinil]imidazo[9,5-b]piridina, se describe en el documento de patente EP 254.588. Forma parte de los medicamentos que se consideran inhibidores de la bomba de protones, útiles para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales. Otros inhibidores de la bomba de protones pueden ser el omeprazol, el rabeprazol, el pantoprazol o el lansoprazol, que presentan una estructura análoga, y están relacionados con el grupo de los piridinil-metil-sulfinil-benzimidazoles. Dichos compuestos son los

15 sulfóxidos que presentan una asimetría a nivel del átomo de azufre y, por tanto, suelen encontrarse en forma de mezcla racémica de dos enantiómeros.

El primer derivado conocido de esta serie es el omeprazol, descrito en el documento de patente EP 005.129, que posee propiedades inhibitorias de la secreción de ácido gástrico y se utiliza comúnmente como antiulceroso en

20 tratamientos para humanos.

El omeprazol también se ha contemplado en el tratamiento de las molestias del reflujo gastroesofágico, pero su acción en tal indicación no es completamente satisfactoria. Así pues, los estudios han demostrado que la duración de su acción, tal como en el caso de otros inhibidores de la bomba de protones, es insuficiente para el tratamiento

25 eficaz del reflujo nocturno.

Se considera que el reflujo gastroesofágico está relacionado sustancialmente a un trastorno de la motilidad caracterizado por un relajamiento transitorio anormalmente frecuente y una pérdida de tono del esfínter inferior del esófago. Dichas anomalías provocan que se permita un reflujo del contenido del estómago hacia el esófago. Además, en los pacientes con reflujo gastroesofágico, la eliminación de la acidez del reflujo es, en promedio, un 50%

30 más lenta que en un paciente normal, y la resistencia de la pared esofágica a la agresión del ácido disminuye notablemente. Además, la secreción ácida del estómago desempeña un papel muy importante en la aparición y la persistencia de lesiones de la mucosa esofágica de los pacientes con reflujo gastroesofágico.

Existen diversos estudios que demuestran que la gravedad de los síntomas en los pacientes con reflujo gastroesofágico es proporcional a la duración de exposición de la mucosa esofágica al ácido (Howden CW, Burget DW, Hunt RH "Appropriate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease", Scand. J. Gastroenterol, Suppl (1994) 201:79-82). De este modo, los pacientes asintomáticos presentan una exposición de aproximadamente el 1% (porcentaje de tiempo de exposición a la acidez en un día), mientras que aquellos afectados ocasionalmente por el reflujo gastroesofágico presentan un índice de exposición próximo al 2%, los individuos con síntomas frecuentes presentan un índice del 3% y los pacientes con lesiones endoscópicas presentan un índice comprendido entre el 6% y el 12%, según la gravedad de la lesión. Dichos estudios se han realizado para exposiciones a una acidez de pH inferior a 4, es decir, anormalmente baja en el nivel del esófago, donde los valores normales suelen estar comprendidos entre 5 y 7.

40

45

Por tanto, dichos estudios demuestran que cuanto más dura la exposición al ácido, más graves son los síntomas y las lesiones de la mucosa esofágica.

Dichos estudios demuestran también que la supresión del ácido como resultado de un tratamiento médico apropiado está correlacionado con el índice de curación de las lesiones, siendo los parámetros importantes la duración de la inhibición ácida y su amplitud. Es por ello que a menudo se receta la administración de medicamentos antiácidos o de antagonistas de los receptores de la histamina, o incluso inhibidores de la bomba de protones, a los pacientes con reflujo gastroesofágico, para intentar aliviar los síntomas. Sin embargo, la mayor parte de los medicamentos utilizados no son totalmente satisfactorios, ya que únicamente proporcionan un alivio parcial de los síntomas, o su acción es de una duración demasiado corta, lo que implica que el medicamento debe tomarse repetidamente.

50

55

Del mismo modo, en el tratamiento de la dispepsia, los estudios han demostrado que los inhibidores de la bomba de protones podrían aportar cierto alivio, pero pocos tratamientos son eficaces.

La dispepsia funcional comprende un conjunto polifacético de síntomas relacionados con la alimentación y asociado, en diversos grados, a dolores o molestias en el nivel de la zona superior del abdomen, una sensación de saciedad precoz o de digestión lenta, náuseas, vómitos, etc. Aún hoy en día, la fisiopatología de la dispepsia funcional es poco conocida.

60

Se ha demostrado que en el caso de algunos pacientes, sobre todo aquellos que presentan dispepsia funcional pseudoulcerosa o que imitan los síntomas de un reflujo gastroesofágico, se puede obtener alivio administrando un

65

medicamento de la clase terapéutica de los inhibidores de la bomba de protones, como por ejemplo el omeprazol o el lansoprazol. En estos estudios, el beneficio terapéutico se observa sobretudo en los pacientes que presentan una exposición ácida esofágica aumentada. Sin embargo, la vida media de eliminación relativamente corta de los inhibidores de la bomba de protones constituye un inconveniente para la supresión de la acidez gástrica, y por tanto no permite recetarlos de modo eficaz en el tratamiento de la dispepsia funcional.

Se han puesto a punto diversas técnicas para obtener formulaciones que contengan inhibidores de la bomba de protones que puedan proporcionar propiedades mejoradas.

Por ejemplo, el documento WO 02.072070 describe unas micropartículas obtenidas mediante una técnica de liofilización por pulverización, que poseen un alto contenido de sales de magnesio de omeprazol o esomeprazol, que pueden formar una capa gastroresistente para protegerse del contacto con los jugos gástricos ácidos. El documento WO 99.59544 describe unos comprimidos desintegrables de administración por vía oral, que contienen gránulos finos que comprenden una composición que puede formar una capa gastroresistente. Esta composición comprende una sustancia activa que puede ser por ejemplo el lansoprazol. Las micropartículas y los comprimidos que contienen gránulos finos descritos en dichos documentos se consideran útiles en el tratamiento habitual de las afecciones relacionadas con la acidez gástrica, pero no se proporciona ningún resultado clínico. Adis R&D Profile (2002:3(4) 276-277) describe ciertas propiedades del tenatoprazol y señala que está registrado en Japón para el reflujo esofágico desde abril de 2002, pero esta información es incorrecta, y el registro nunca se ha expedido ya que la demostración de esta posible indicación del tenatoprazol no se realizó en dicho momento.

Por tanto, hoy en día persiste la necesidad de un medicamento que pueda proporcionar tratamiento y alivio eficaz a los pacientes con reflujo gastroesofágico y dispepsias.

Los estudios y experimentos realizados por la solicitante han demostrado de manera inesperada que el tenatoprazol podría utilizarse de modo eficaz en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el reflujo gastroesofágico y las dispepsias, mientras que el omeprazol y los otros inhibidores de la bomba de protones de estructura análoga no consiguen una eficacia de tratamiento satisfactoria en dichas indicaciones.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es el uso del tenatoprazol en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento secuencial de los síntomas atípicos y esofágicos del reflujo gastroesofágico, de las hemorragias digestivas y de las dispepsias mediante una única administración por semana, por vía oral, de un único comprimido con una dosis de 20 o 40 mg.

Al igual que el omeprazol y los otros sulfóxidos de estructura análoga, el tenatoprazol comprende una estructura asimétrica y por tanto puede presentarse en forma de mezcla racémica o de sus enantiómeros.

Al contrario que cualquier otro inhibidor de la bomba de protones, como por ejemplo el omeprazol o el esomeprazol y, de manera inesperada, el tenatoprazol posee una duración de acción claramente prolongada, a causa de una vida media aproximadamente 7 veces superior. Por tanto, los datos médicos recogidos demuestran que el tenatoprazol aporta un nivel de alivio de los síntomas, y de cicatrización de las lesiones, superior al de otros medicamentos que pertenecen a la misma clase terapéutica de los inhibidores de la bomba de protones, lo que permite su utilización de modo eficaz en el tratamiento de los síntomas atípicos y esofágicos del reflujo gastroesofágico, de las hemorragias digestivas y de las dispepsias.

La presente invención permite utilizar el tenatoprazol para aportar un nivel superior de alivio de los síntomas atípicos del reflujo gastroesofágico, y más concretamente los síntomas atípicos nocturnos que, aún hoy en día, a menudo son refractarios a los tratamientos mediante los inhibidores habituales de la bomba de protones, como el omeprazol. Del mismo modo, la presente invención aporta una ventaja notable en el tratamiento, en la demanda, de los síntomas atípicos del reflujo gastroesofágico, donde el volumen de la dosis de medicamento está condicionado a la duración del efecto terapéutico.

Otra ventaja de la presente invención es que el tenatoprazol también puede actuar con eficacia en la enfermedad del esófago de Barrett, que se define por la presencia de una mucosa de tipo intestinal (cilíndrica) a nivel del esófago inferior o de la unión gastroesofágica. Dicha afección es una complicación de la esofagitis péptica, que puede ser causada por el reflujo gastroesofágico, y en algunos casos puede degenerar hasta convertirse en adenocarcinoma.

Los pacientes con esófago de Barrett suelen presentar un reflujo gastroesofágico superior a la media, y la importancia de la acidez del reflujo puede tener efectos nefastos en la diferenciación y proliferación celular, pudiendo favorecer el desarrollo de una displasia. Por tanto, es importante poder reducir la secreción ácida en los pacientes que presenten síntomas relacionados con un reflujo gastroesofágico con lesiones histológicas en relación con un esófago de Barrett.

El tratamiento debe procurar la máxima supresión posible de la acidez del reflujo gastroesofágico, en el caso del esófago de Barrett, que se puede conseguir mediante la administración de tenatoprazol, y más concretamente se

pueden prevenir los accesos ácidos nocturnos, que no se consigue con los medicamentos disponibles actualmente, incluso con los inhibidores de la bomba de protones clásicos.

- 5 Tal como se indica a continuación, el tenatoprazol se distingue de los otros inhibidores de la bomba de protones porque tiene una vida media de eliminación notablemente más larga, y también por una exposición tisular importante, como se ha demostrado en los experimentos efectuados por la solicitante.

- 10 El estudio de fase I con pacientes caucasianos (n = 8 por grupo) ha permitido demostrar la influencia de diferentes dosis de tenatoprazol en los parámetros farmacocinéticos, en el caso de una administración por vía oral en dosis única, y durante un período de 7 días.

Las dosis estudiadas son de 10, 20, 40 y 80 mg de tenatoprazol.

- 15 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

	Dosis única				Dosis repetida (7 días)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C _{max} (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T _{max} (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T _{1/2} (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC _{0-t}	8	24	43	97	13	36	75	218

Las abreviaturas utilizadas en esta tabla tienen los significados siguientes:

- 20 C_{max} concentración máxima
 T_{max} tiempo para obtener la concentración máxima
 T_{1/2} tiempo de vida media de eliminación
 AUC_{0-t} área bajo la curva, entre el tiempo 0 y la última concentración medible

- 25 Los resultados expuestos en la Tabla 1 sobre estas líneas demuestran que los promedios de tiempo de vida media de eliminación están comprendidos entre 5 y 6 horas tras la administración de una dosis única, y entre 5 y 9,5 horas tras 7 días de administración, según la dosis. El tenatoprazol presenta también elevados valores de AUC (área bajo la curva) que demuestra un leve índice de metabolismo y/o una fuerte biodisponibilidad por vía oral. Además, sin importar las condiciones de administración, ya sea única o repetida, los valores de C_{max}, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} aumentan de manera lineal. El valor de AUC_{0-inf} se calcula por extrapolación.

- 30 Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) ya realizaron una comparación de los valores de AUC entre dos inhibidores de la bomba a protones, el lansoprazol y el omeprazol, pero dicha comparación no permite juzgar la superioridad de un producto con relación al otro. En efecto, entran en juego diversos criterios, a saber: el tiempo de regeneración de la bomba, y el tiempo transcurrido por encima de la concentración mínima necesaria para inhibir las bombas de protones. En relación con el tiempo de regeneración de las bombas, se observa que las bombas suelen tener una vida media de una duración aproximada de 30 a 48 horas, y por tanto se renuevan completamente cada 72 a 96 horas.

- 40 Gracias a las propiedades farmacocinéticas expuestas anteriormente, el tenatoprazol permite hacer frente al fenómeno de regeneración de las bombas de protones, manteniendo una concentración inhibidora durante un período de tiempo suficientemente largo para responder a los dos criterios ya mencionados.

- 45 Por tanto, la exposición prolongada relacionada con la larga vida media de eliminación del tenatoprazol, demostrada por el valor de AUC, le confiere una presencia más duradera a nivel de los lugares de acción, y por tanto proporciona un efecto farmacodinámico prolongado en el tiempo. Los experimentos demuestran también que el tenatoprazol posee una relación entre vida media plasmática y tiempo de regeneración de las bombas notablemente superior a la de otros inhibidores de la bomba de protones, lo que permite su utilización en patologías en las que los medicamentos actuales son poco eficaces, concretamente en el tratamiento de los síntomas atípicos y esofágicos del reflujo gastroesofágico, de las dispepsias y del esófago de Barrett.

- 50 Más concretamente, según la presente invención, el tenatoprazol puede utilizarse para el tratamiento de síntomas atípicos del reflujo gastroesofágico tales como el asma y los accesos disneicos parecidos al asma, la faringitis, la disfonía, la pseudoangina de pecho, la tos paroxística y la tos nocturna. También es especialmente eficaz en el
 55 tratamiento de la dispepsia pseudoulcerosa. Tal como se ha indicado anteriormente, también puede utilizarse con éxito en el tratamiento del esófago de Barrett.

El tenatoprazol, en el tratamiento de los síntomas atípicos y esofágicos del reflujo gastroesofágico, de las hemorragias digestivas, especialmente de origen ulceroso, y de las dispepsias, puede administrarse en las formas

habituales adaptadas al modo de administración seleccionado, por ejemplo por vía oral o parenteral, preferentemente por vía oral o intravenosa. Pueden utilizarse por ejemplo formulaciones de comprimidos o cápsulas que contengan el tenatoprazol como principio activo, o incluso soluciones bebibles, o emulsiones o soluciones para administración parenteral, que contengan una sal de tenatoprazol con un soporte habitual farmacéuticamente aceptable. La sal de tenatoprazol puede escogerse de entre las sales de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio.

A título de ejemplo, a continuación se indica una formulación apropiada que contiene 20 mg de tenatoprazol asociado a soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables:

10	Tenatoprazol	20,0 mg
	Lactosa	32,0 mg
	Hidróxido de aluminio	17,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	12,1 mg
	Talco	4,5 mg
15	Dióxido de titanio	3,2 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
	Excipientes habituales	q.s.p. 160 mg

La posología la determina el médico en función del estado del paciente y de la gravedad de la afección. La presente invención posee la ventaja de que permite un tratamiento secuencial eficaz mediante la simple administración de un único comprimido con una dosis de 20 o 40 mg por semana.

A continuación se presentan ejemplos clínicos, que demuestran los efectos del tratamiento en los pacientes con reflujo gastroesofágico o dispepsia, tratados mediante la administración de tenatoprazol por vía oral. Debe tenerse en cuenta que la pauta posológica utilizada en los ejemplos es diferente de la de las reivindicaciones.

Tabla 2

Tratamiento de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico				
Edad/Sexo	Síntoma predominante	Duración de tratamiento	Evolución de síntoma	Tolerancia
47/F	a.n.	8 semanas	++	+++
38/M	a.	8 semanas	+++	+++
35/F	a.n.	4 semanas	++	+++
34/M	a.	8 semanas	+++	+++
45/M	a.n.	8 semanas	+++	+++
30/M	a.n.	8 semanas	+++	++
49/F	r.	8 semanas	++	+++
42/M	a.	8 semanas	++	+++
38/F	a.n.	8 semanas	+++	+++
25/F	a.	12 semanas	+++	+++
28/M	a.n.	4 semanas	+++	+++
39/F	a.n.	4 semanas	+	+++
41/M	a.	8 semanas	+++	+++
36/F	r.	8 semanas	+++	++
a.: ardor				
a.n.: ardor nocturno				
r.: regurgitaciones				

Los símbolos + a +++ identifican una evolución del síntoma y una tolerancia de valor medio a muy favorable.

El tratamiento consiste en una administración cotidiana de un comprimido con una dosis de 20 mg de tenatoprazol. La tabla demuestra que el tratamiento se tolera parcialmente en 12 de los 14 casos y se tolera bien en los otros dos, mientras que la evolución constatada de los síntomas ha sido muy favorable, en general.

Tabla 3

Tratamiento de pacientes con síntomas atípicos de reflujo gastroesofágico					
Edad/Sexo	Síntoma predominante	Relación con <i>gerd</i>	Duración de tratamiento	Evolución del síntoma	Tolerancia
44/M	Faringitis	+	4 semanas	++	+++
36/M	Disfonía	++	5 semanas	+++	+++
34/F	Disfonía	++	4 semanas	++	+++
45/M	Seudoangina	++	8 semanas	+++	+++
29/F	Tos nocturna	+++	7 semanas	+++	+++
27/M	Caries dental	+	12 semanas	0	++
33/M	Asma	++	12 semanas	++	+++
34/F	Faringitis	++	8 semanas	++	+++
36/F	Tos nocturna	++	8 semanas	+++	++
26/M	Asma	++	12 semanas	+++	+++
49/M	Seudoangina	++	12 semanas	+++	+++
31/F	Faringitis	+	8 semanas	+	+++
<i>Gerd</i> : trastornos del reflujo gastroesofágico					

- 5 Los resultados de la tabla anterior demuestran que la evolución de los síntomas es especialmente favorable en los casos donde la relación con el reflujo gastroesofágico es más clara.

Tabla 4

Tratamiento de pacientes con síntomas de dispepsia funcional				
Edad/Sexo	Síntoma predominante	Duración de tratamiento	Evolución del síntoma	Tolerancia
47/F	n.	4 semanas	++	+++
38/M	p.g.	8 semanas	+++	+++
35/F	a.	8 semanas	+++	+++
34/M	s.p.	8 semanas	+++	+++
45/M	d.e.	6 semanas	+++	++
30/M	q.n.	8 semanas	+++	+++
49/F	n.	8 semanas	++	+++
42/M	s.p.	6 semanas	++	+++
38/F	d.e.	8 semanas	+++	++
25/F	m.e.	12 semanas	++	+++
28/M	s.g.	4 semanas	+	+++
39/F	d.e.	4 semanas	++	++
41/M	a.	6 semanas	+++	+++
36/F	m.e.	8 semanas	+++	++
44/F	n.	10 semanas	+++	+++
a.: ardor				
a.n.: ardor nocturno				
n.: náuseas				
p.g.: sensación de plenitud gástrica				
s.p.: saciedad precoz				
d.e.: dolor epigástrico				
m.e.: molestia epigástrica				
s.g.: sensación de gases				

- 10 Estos resultados confirman la eficacia del tenatoprazol, administrado según la presente invención, en el tratamiento de la dispepsia.

- 15 Se han realizado dos estudios abiertos para evaluar la eficacia y la seguridad del tenatoprazol en el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Se han administrado comprimidos de gránulos con cobertura gastrorresistente que contienen 10 mg de tenatoprazol, a 22 pacientes en el primer estudio y a 24 en el segundo, con edades superiores a los 20 años, presentando reflujo esofágico erosivo y/o ulcerado (diagnosticado por endoscopia).

- 20 Los comprimidos se han administrado por vía oral, una vez al día tras el desayuno, durante un período de tratamiento de 8 semanas, que se ha prolongado hasta 12 semanas en algunos casos. La curación se ha seguido con un examen endoscópico, 4 semanas y 8 semanas después de la primera administración, o al retirarse el caso del estudio, se han evaluado los grados de la enfermedad según la clasificación de Savary y Miller, y se ha detenido el tratamiento cuando se ha confirmado la curación. Se ha considerado el estado como curado cuando se ha confirmado la desaparición de la erosión.

Se ha valorado el grado de mejora endoscópica según los 6 niveles siguientes del grado de la afección: "curado", "disminución elevada", "disminución moderada", "disminución leve", "sin cambios" y "agravado".

- 5 Se ha valorado el grado de mejora de los síntomas subjetivos y objetivos, comparados con aquellos observados al inicio del estudio, según los 6 niveles siguientes: "mejora elevada", "mejora moderada", "mejora leve", "sin cambios", "agravado" y "sin síntomas tras iniciar el estudio".

- 10 Se ha observado la curación a las 4 semanas y la administración de tenatoprazol se ha detenido en ese punto en 20 casos en el primer estudio, y en 23 en el segundo. Un único paciente no se ha curado tras 8 semanas de tratamiento.

Los resultados se indican en las Tablas 5 y 6 a continuación.

15 **Tabla 5**

Mejora del grado endoscópico							
	A	B	C	D	E	F	Total
1^{er} estudio							
4 sem.	20	1	0	0	1	0	22
8 sem.	21	0	0	0	1	0	22
fin	21	0	0	0	1	0	22
2^o estudio							
4 sem.	23	2	0	0	0	0	25
8 sem.	24	0	0	0	0	0	24
12 sem.	24	0	0	0	0	0	24
fin	24	0	0	0	0	0	24
A: Curado							
B: Disminución elevada							
C: Disminución moderada							
D: Disminución leve							
E: Sin cambios							
F: Agravado							

Tabla 6

Mejora del nivel de intensidad de los síntomas						
	A	B	C	D	E	Total
1^{er} estudio						
1 sem.	16	6	0	3	0	25
2 sem.	21	1	0	1	0	23
4 sem.	23	0	1	0	0	24
6 sem.	10	0	1	0	0	11
8 sem.	9	0	1	0	0	10
10 sem.	2	0	0	0	0	2
Final	21	0	1	0	0	22
2^o estudio						
1 sem.	19	2	1	1	0	23
2 sem.	21	1	1	0	0	23
4 sem.	20	1	1	0	0	22
6 sem.	10	0	1	0	0	11
8 sem.	10	1	0	0	0	11
10 sem.	0	1	0	0	0	1
12 sem.	0	1	0	0	0	1
Final	19	2	0	0	0	21
A: mejora elevada						
B: mejora moderada						
C: mejora leve						
D: sin cambios						
E: agravado						

- 20 Los resultados mencionados sobre estas líneas demuestran que el tenatoprazol es muy eficaz en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, ya que se consigue la curación mediante un tratamiento de 4 semanas, en comparación con los resultados insatisfactorios obtenidos en los tratamientos de 8 semanas con los inhibidores de la bomba de protones habituales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso del tenatoprazol en la fabricación de un medicamento para el tratamiento secuencial de los síntomas atípicos y esofágicos del reflujo gastroesofágico, las hemorragias digestivas y las dispepsias, mediante una sola administración por semana, por vía oral, de un solo comprimido con una dosis de 20 o 40 mg.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el tenatoprazol está presente en una dosis unitaria que contiene 20 o 40 mg de principio activo, asociado a uno o más excipientes y soportes farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** el medicamento está destinado al tratamiento del esófago de Barrett.
- 20 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** el medicamento está destinado al tratamiento del reflujo nocturno.
- 25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** el medicamento está destinado al tratamiento de la dispepsia pseudoulcerosa.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado porque** el medicamento está destinado al tratamiento del asma y de los accesos disneicos parecidos al asma, la faringitis, la disfonía, la pseudoangina de pecho, la tos paroxística y la tos nocturna.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el tenatoprazol se encuentra en forma de sal de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente Europea. Aunque las referencias se han recopilado cuidadosamente, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | | |
|----|--|---|
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> • EP 254588 A • EP 005129 A | <ul style="list-style-type: none"> • WO 02072070 A • WO 9959544 A |
|----|--|---|

Bibliografía no relacionada con las patentes citadas en la descripción

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • HOWDEN CW; BURGET DW; HUNT RH. Appropriate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease. <i>Scand. J. Gastroenterol</i>, 1994, vol. 201, 79-82 | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Adis R&D Profile</i>, 2002, vol. 3 (4), 276-277 • TOLMAN et al. <i>J. Clin. Gastroenterol.</i>, 1997, vol. 24 (2), 65-70 |
|---|---|