



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 905**

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

86 Número de solicitud europea: **03778427 .9**

86 Fecha de presentación : **21.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1553943**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **Utilización del tenatoprazol para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.**

30 Prioridad: **21.10.2002 FR 02 13113**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **Sidem Pharma S.A.**
7 place du Théâtre
2613 Luxembourg, LU
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

72 Inventor/es: **Schutze, François;**
Charbit, Suzy;
Ficheux, Hervé;
Homerin, Michel;
Taccoen, Alain y
Inaba, Yoshio

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

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

Utilización del tenatoprazol para el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

5 La presente invención hace referencia al tratamiento de las enfermedades relacionadas con el reflujo gastro-esofágico y, más en particular, a la utilización del tenatoprazol para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del reflujo gastro-esofágico nocturno y del esófago de Barret.

10 El tenatoprazol, es decir la 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil]imidazo[4,5-b]piridina, aparece descrito en la patente EP 254.588. Este producto forma parte de los medicamentos considerados como inhibidores de la bomba de protones, útiles para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales. Entre los otros inhibidores de la bomba de protones, resulta posible citar el omeprazol, el rebepirazol, el pantoprazol, el lansoprazol, todos los cuales presentan una analogía estructural, y se asocian al grupo de los piridinil-metil-sulfinil-bencimidazoles. Estos compuestos son sulfóxidos que presentan una asimetría a nivel del átomo de azufre y, en consecuencia, se presentan frecuentemente bajo la forma de una mezcla racémica de dos enantiómeros.

15 El primer derivado conocido de la expresada serie es el omeoprazol, descrito en la patente EP 005.129, que posee unas propiedades inhibitorias de la secreción ácida gástrica, y es ampliamente utilizado como anti-ulceroso y en terapéutica humana.

20 Se ha ideado también utilizar el omeprazol para el tratamiento de las perturbaciones del reflujo gastro-esofágico, pero su acción en relación con esta indicación no ha resultado totalmente satisfactoria. Así, unos estudios han puesto de manifiesto que la duración de su acción, al igual que ocurre con otros inhibidores de la bomba de protones, resulta insuficiente para poder tratar de una manera eficaz el reflujo nocturno.

25 Se considera que el reflujo gastro-esofágico se halla esencialmente relacionado con un desorden de la motilidad caracterizado por una distensión transitoria anormalmente frecuente y una pérdida de tonus del esfínter del bajo esófago. Estas anomalías producen el efecto de permitir un reflujo del contenido del estómago hacia el esófago. Además, en los pacientes que sufren de reflujo gastro-esofágico, la eliminación de la acidez del reflujo resulta como promedio un 50% más lenta que en un sujeto normal y la resistencia de la pared del esófago a la agresión ácida aparece como sensiblemente disminuida. Sin embargo, la secreción ácida del estómago desempeña un papel importante en la aparición y en la persistencia de las lesiones de la mucosa del esófago de los pacientes que sufren de reflujo gastro-esofágico.

30 Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la severidad de los síntomas en los pacientes que sufren de un reflujo gastro-esofágico es proporcional a la duración de la exposición de la mucosa del esófago al ácido (Howden CW, Burget DW, Hunt RH "Apropiate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease", Scand. J. Gastroenterol, Suppl (1994) 201:79-82). Así, los sujetos no sintomáticos presentan una exposición de aproximadamente un 1% (porcentaje de tiempo de exposición al ácido durante un día), mientras que los sujetos que se ven afectados ocasionalmente de reflujo gastro-esofágico presentan un porcentaje de exposición próximo al 2%, los sujetos con síntomas cotidianos presentan un porcentaje de un 3% y los pacientes que presentan lesiones endoscópicas alcanzan un porcentaje que varía entre un 6% y un 12% según la gravedad de la lesión. Estos estudios se han realizado para unas exposiciones a una acidez de pH inferior a 4, es decir, anormalmente bajo a nivel del esófago donde los valores normales se hallan generalmente comprendidos entre 5 y 7.

35 Consecuentemente, los indicados estudios han puesto de manifiesto que cuanto más larga sea la exposición al ácido, mayor serán los síntomas y más severas serán las lesiones de la mucosa del esófago.

40 Además, los estudios han puesto de manifiesto que la supresión del ácido como resultado de un tratamiento médico apropiado es correlativo con el porcentaje de curación de las lesiones, estando constituidos los parámetros importantes por la duración de la inhibición ácida y su amplitud. Esta es la razón de que se prescriba a menudo a los pacientes que sufren de reflujo gastro-esofágico, la administración de medicamentos antiácidos o de antagonistas de los receptores de histamina o también de inhibidores de la bomba de protones en vistas a la obtención de un alivio de los síntomas. Sin embargo, la mayoría de los medicamentos utilizados no resultan plenamente satisfactorios dado que proporcionan únicamente un alivio parcial de los síntomas, o a causa de que tienen una duración de acción excesivamente corta, implicando la toma repetida del medicamento.

45 Se han puesto a punto diferentes técnicas para obtener formulaciones que contengan inhibidores de la bomba de protones susceptibles de proporcionar unas propiedades mejoradas. Por ejemplo, en el documento WO 02.072070 aparecen descritas unas minipartículas obtenidas a través de una técnica de liofilización por pulverización, que poseen un elevado contenido en sal de magnesio de omeprazol o de esomeprazol, que pueden hallarse revestidas por una capa gastro-resistente para protegerlas del contacto con los jugos gástricos ácidos. Otro compuesto preferido es el tenatoprazol. En el documento WO 99.59544 aparecen descritos unos comprimidos desintegrables dispuestos para ser administrados por vía oral que contienen unos finos granulados que comprenden una composición envuelta por una capa gastro-resistente. Esta composición comprende una sustancia activa tal como el lansoprazol. Las micropartículas y los comprimidos conteniendo finos granulados que se describen en estos documentos se supone que resultan útiles para el tratamiento usual de las afecciones relacionadas con la acidez gástrica, pero no se ha proporcionado ningún resultado clínico. Adis R&D Profile (2002:3(4) 276-277) describe algunas propiedades del tenatoprazol y señala que ha sido registrado en el Japón para el reflujo esofágico en abril del 2002, pero esta información resulta errónea y el correspondiente registro no ha sido jamás concedido dado que la demostración de esta indicación posible del

ES 2 306 905 T3

tenatoprazol no se ha realizado nunca en esta época. R.C. Fitzgerald y otros sugieren en Aliment. Pharmacol Ther., 15, 269-276 (2001) que la capacidad de los inhibidores de la bomba de protones para suprimir el ácido esofágico de una manera profunda y uniforme podría ser crítica en el tratamiento de larga duración del esófago de Barret.

Consecuentemente, subsiste todavía en la época actual la necesidad de un medicamento susceptible de tratar y de aliviar eficazmente los pacientes que sufren de reflujo gastro-esofágico.

Los estudios y los experimentos que ha llevado a cabo la solicitante han puesto de manifiesto, de una manera inesperada, que el tenatoprazol podía utilizarse eficazmente para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el reflujo gastro-esofágico nocturno y con el esófago de Barret, mientras que el omeprazol y los otros inhibidores de la bomba de protones de estructura análoga no proporcionan una eficacia satisfactoria de tratamiento para estas indicaciones.

La presente invención tiene pues por objeto la utilización del tenatoprazol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del reflujo gastro-esofágico nocturno y del esófago de Barrett.

Al igual que el omeprazol y los otros sulfóxidos de estructura análoga, el tenatoprazol presenta una estructura simétrica y consecuentemente puede presentarse bajo la forma de una mezcla racémica o de sus enantiómeros.

Contrariamente a lo que ocurre con los otros inhibidores de la bomba de protones tales como, por ejemplo, el omeprazol o el esomeprazol, y de una manera inesperada, el tenatoprazol posee una duración de acción claramente prolongada, resultando una semivida aproximadamente unas 7 veces superior. Así, los datos médicos recogidos ponen de manifiesto que el tenatoprazol aporta un nivel de alivio de los síntomas y de cicatrización de las lesiones superior al que corresponde a los otros medicamentos que pertenecen a la misma clase terapéutica de los inhibidores de la bomba de protones.

La presente invención permite utilizar el tenatoprazol para proporcionar un nivel superior de alivio de los síntomas típicos nocturnos que, incluso hoy en día, resultan a menudo refractarios a los tratamientos por medio de los inhibidores de la bomba de protones de tipo usual.

Otra ventaja de la presente invención estriba en el hecho de que el tenatoprazol puede también actuar eficazmente sobre la enfermedad de esófago de Barrett, o endobraquio-esófago, que se halla definida por la presencia de una mucosa de tipo intestinal (cilíndrica) a nivel del bajo esófago o de la unión gastro-esofágica. Esta afección es una complicación de la esofagitis péptica, que puede resultar del reflujo gastro-esofágico, y, en determinados casos, puede degenerar en adenocarcinoma.

Los enfermos que sufren del esófago de Barrett tienen por lo general un reflujo gastro-esofágico más importante que el promedio, y la importancia de la acidez del reflujo puede tener efectos nefastos sobre la diferenciación y la proliferación celular, pudiendo favorecer el desarrollo de una dispepsia. Resulta pues importante poder reducir la secreción ácida en los pacientes que presenten síntomas relacionados con el reflujo gastro-esofágico con lesiones histológicas relacionadas con un esófago de Barrett.

El tratamiento debe proporcionar una supersión máxima de la acidez del reflujo gastro-esofágico, en el caso del esófago de Barrett, y la administración de tenatoprazol permite precisamente alcanzar este objetivo, y, más precisamente, permite prevenir las subidas ácidas nocturnas, cosa que no puede obtenerse con los medicamentos actualmente disponibles, incluso los inhibidores de la bomba de protones de tipo clásico.

Tal como se ha indicado anteriormente, el tenatoprazol se distingue de los otros inhibidores de la bomba de protones por una semi-vida de eliminación sorprendentemente más larga, y también por una exposición tisular importante, tal como han puesto de manifiesto los experimentos llevados a cabo por la demandante.

El estudio de fase I en unos individuos de tipo caucásico (n=8 por grupo) ha permitido mostrar la influencia de diferentes dosis de tenatoprazol sobre los parámetros farmacocinéticos, en el caso de una administración por vía oral en una dosis única, y durante un periodo de siete días.

Las dosis sometidas a prueba son de 10, 20, 40 y 80 mg de tenatoprazol.

Los resultados obtenidos han sido reagrupados en el Cuadro I que se inserta a continuación

CUADRO I

	DOSIS UNICA				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

ES 2 306 905 T3

En este cuadro, las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados.

C_{max}: concentración máxima

T_{max}: tiempo para obtener la concentración máxima

T_{1/2}: tiempo de semi-vida de eliminación

AUC_{0-t}: área bajo la curva, entre el tiempo 0 y la última concentración medible

Los resultados expuestos en el Cuadro 1 precedente ponen de manifiesto que las medias de tiempo de semi-vida de eliminación se hallan comprendidas entre 5 y 6 horas después de la administración de una dosis única, y entre 5 y 9,5 horas después de 7 días de administración, según sea la dosis. El tenatoprazol presenta asimismo importantes valores de AUC (área bajo la curva) poniendo en evidencia un débil porcentaje de metabolismo y/o una elevada disponibilidad por vía oral. Además, sean cuales fueren las condiciones de administración, única o repetida, los valores de C_{max}, AUC_{0-t} y ADC_{0-int} aumentan de una manera lineal. El valor de AUC_{0-int} ha sido calculado por extrapolación.

Se ha realizado ya por Tolman y otros (*J. Clin. Gastroenterol.*, 24(2), 65-70, 1997) una comparación entre los valores de AUC entre dos inhibidores de la bomba de protones, el lansoprazol y el omeprazol, pero esta comparación no permite juzgar sobre la superioridad de un producto con respecto al otro. En efecto, entran en juego diferentes criterios, a saber el tiempo de regeneración de la bomba, el tiempo pasado por encima de la concentración mínima necesaria para inhibir las bombas de protones. En lo que se refiere al tiempo de regeneración de la bomba, y el tiempo pasado por encima de la concentración mínima necesaria para inhibir las bombas de protones, se observa que las bombas tienen por lo general una duración de semi-vida del orden de entre 30 y 40 horas, y, consecuentemente, son totalmente renovadas cada entre 72 y 96 horas.

Merced a las propiedades farmacocinéticas que han quedado expuestas, el tenatoprazol permite oponerse al fenómeno de regeneración de las bombas de protones manteniendo una concentración inhibidora a lo largo de un periodo de tiempo suficientemente prolongado para responder a los dos criterios precitados.

Así, la exposición prolongada unida a la larga semi-vida de eliminación del tenatoprazol, puesta en evidencia por el valor de AUC, le confiere una más larga presencia a nivel de los puntos de acción y proporciona, en consecuencia, un efecto farmacodinámico prolongado en el tiempo. Los experimentos ponen asimismo de manifiesto que tenatoprazol posee una relación semi-vida plasmática / tiempo de regeneración de las bombas notablemente más elevada que la correspondiente a los otros inhibidores de la bomba de protones, lo que permite utilizarlo en las patologías en las que los medicamentos actuales resultan poco eficaces, en particular en el tratamiento del esófago de Barrett.

El tenatoprazol puede ser administrado bajo las formas usuales que resulten adecuadas al sistema de administración que en cada caso se elija, por ejemplo, por vía oral o parenteral, preferentemente por vía oral o intravenosa. Pueden utilizarse, por ejemplo, formulaciones de comprimidos o de gélulas conteniendo el tenatoprazol como principio activo, o incluso soluciones bebibles o emulsiones o soluciones para su administración parenteral conteniendo una sal de tenatoprazol con un soporte farmacéutico mente aceptable de tipo usual. La sal de tenatoprazol puede elegirse entre las sales de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio.

A título de ejemplo, una formulación apropiada de comprimidos conteniendo 20 mg de tenatoprazol asociado a unos soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables, puede ser la que se indica a continuación

Tenatoprazol	20,0 mg
lactosa	32,0 mg
hidróxido de aluminio	17,5 mg
hidroxipropilcelulosa	12,1 mg
talco	4,5 mg
dióxido de titanio	3,2 mg
estearato de magnesio	1,0 mg
excipientes usuales	q.s.p. 160 mg

ES 2 306 905 T3

La posología debe ser determinada por el facultativo en función del estado del paciente y de la gravedad de la afección. Dicha posología debe hallarse comprendida por lo general entre 10 y 120 mg, preferentemente entre 20 y 40 mg, de tenatoprazol por día, correspondiendo, por ejemplo, a una toma de entre 1 y 2 comprimidos conteniendo cada uno de ellos 20 ó 40 gm de principio activo, cada día, durante un periodo de tiempo que puede hallarse comprendido entre 4 y 12 semanas, en el caso de un tratamiento de ataque o de mantenimiento. En el caso de una forma pediátrica adaptada a niños de corta edad, por ejemplo, bajo la forma de una solución bebible, la dosis unitaria puede ser más débil, por ejemplo, de 2 ó 5 mg. En el caso de afecciones severas, puede resultar eficaz administrar el medicamento en un primer tiempo por vía intravenosa y después por vía oral. La invención presenta además la ventaja de permitir un tratamiento secuencial eficaz por simple administración de un único comprimido por semana, dosificado a entre 20 y 40 mg.

A continuación se dan unos ejemplos clínicos, que ponen de manifiesto los efectos del tratamiento sobre pacientes que sufrían de reflujo gastro-esofágico o de dispepsia (referencia) tratados por administración de tenatoprazol por vía oral.

CUADRO 2

Tratamiento de pacientes con síntomas de reflujo gastro-esofágico

Edad/sexo	Síntoma predominante	Duración tratamiento	Evolución síntoma	Tolerancia
47/F	b.n.	8 sem.	++	+++
38/M	b.	8 sem.	+++	+++
35/F	b.n	4 sem.	++	+++
34/M	b.	8 sem.	+++	+++
45/M	b.n.	8 sem.	+++	+++
30/M	b.n.	8 sem.	+++	++
49/F	r.	8 sem.	++	+++
42/M	b.	8 sem.	++	+++
38/F	b.n.	8 sem.	+++	+++
25/F	b.	12 sem.	+++	+++
28/M	b.n.	4 sem.	+++	+++
39/F	b.n.	4 sem.	+	+++
41/M	b.	8 sem.	+++	+++
36/F	r.	8 sem.	+++	++

b. : ardores

b.n.: ardores nocturnos

r. : regurgitaciones

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

ES 2 306 905 T3

El tratamiento consiste en una administración cotidiana de un comprimido dosificado a 20 mg de tenatoprazol. El cuadro pone de manifiesto que el tratamiento es perfectamente tolerado en 12 casos sobre 14 y bien tolerado en los dos casos restantes, mientras que la evolución de los síntomas ha sido generalmente muy favorable según ha podido comprobarse.

CUADRO 3

Tratamiento de pacientes con síntomas atípicos de reflujo gastro-esofágico (referencia)

Edad/sexo	síntoma predomin.	enlace con gerd	duración tratam.	evolución síntoma	tolerancia
44/M	faringitis	+	4 sem.	++	+++
36/M	disfonia	++	5 sem.	+++	+++
34/F	disfonia	++	4 sem.	++	+++
45/M	pseudo angor	++	8 sem.	+++	+++
29/F	tos nocturn.	+++	7 sem.	+++	+++
27/M	caries dent.	+	12 sem.	0	++
33/M	asma	++	8 sem.	++	+++
34/F	faringitis	++	8 sem.	++	+++
36/F	tos nocturn.	++	8 sem.	+++	++
26/M	asma	++	12 sem.	+++	+++
49/M	pseudo angor	++	12 sem.	+++	+++
31/F	faringitis	+	8 sem.	+	+++

Gerd : perturbaciones del reflujo gastro-esofágico.

Los resultados del cuadro precedente ponen de manifiesto que la evolución de los síntomas es particularmente favorable en aquellos casos en los que la relación con el reflujo gastro-esofágico resulta más claro.

ES 2 306 905 T3

CUADRO 4

Tratamiento de pacientes con síntomas de dispepsia funcional (referencia)

	Edad/sexo	Síntoma predomin.	Duración tratamient.	Evolución síntoma	Tolerancia
5	47/F	n:	4 sem.	++	+++
10	38/M	p.g.	8 sem.	+++	+++
	35/F	b.	8 sem.	+++	+++
15	34/F	s.p.	8 sem.	+++	+++
	45/M	d.e.	6 sem.	+++	++
20	30/F	b.n	8 sem.	+++	+++
	49/F	n.	8 sem.	++	+++
25	42/M	s.p.	6 sem.	++	+++
	38/F	d.e.	8 sem.	+++	++
30	25/F	g.e.	12 sem.	++	+++
	28/M	s.b.	4 sem.	+	+++
35	39/F	d.e.	4 sem.	++	++
	41/M	b.	6 sem.	+++	+++
40	36/F	g.e.	8 sem.	+++	++
	44/F	n.	10 sem.	+++	+++
45	b. : ardores				
	b.n. : ardores nocturnos				
50	n. : náuseas				
	p.g. : sensación de plenitud gástrica				
55	s.p. : saciedad precoz				
	d.e. : dolor epigástrico				
60	g.e. : molestias gástricas				
	s.b. : sensación de hinchazón				

65 Estos resultados confirman la eficacia del tenatoprazol para el tratamiento de la dispepsia.

Se han realizado unos estudios abiertos para evaluar la eficacia y la seguridad del tenatoprazol para el tratamiento del reflujo gastro-esofágico. Se han suministrado unos comprimidos de granulado con una cubierta gastro-resistente,

ES 2 306 905 T3

conteniendo 10 mg de tenatoprazol, a 22 pacientes en el primer estudio y a 24 pacientes en el segundo, sufriendo un reflujo esofágico erosivo y/o ulcerado (diagnosticado por endoscopia).

Los comprimidos han sido administrados por vía oral, una vez al día, después del desayuno, durante un periodo de tratamiento de 8 semanas, que ha sido prolongado hasta 12 semanas en determinados casos. La curación ha sido controlada por examen endoscópico, 4 semanas y 8 semanas después de la primera administración, o al finalizar el caso estudiado, los grados de la enfermedad han sido evaluados siguiendo la clasificación de Savary y Miller, y el tratamiento se ha interrumpido una vez confirmada la curación. Se ha evaluado el estado como curación cuando se ha confirmado la desaparición de la erosión.

El grado de mejora endoscópica se ha evaluado siguiendo los 6 niveles siguientes del grado de la afección “curado”, “notablemente disminuido”, “moderadamente disminuido”, “ligeramente disminuido”, “incambiado” y “agravado”.

El grado de mejora de los síntomas subjetivos y objetivos, comparados con los que han podido observarse al iniciarse el estudio, ha sido evaluado siguiendo los 6 siguientes niveles “notablemente mejorado”, “moderadamente mejorado”, “ligeramente mejorado”, “incambiado”, “agravado” y “ningún síntoma después del inicio del estudio”.

La curación se ha observado después de 4 semanas y la administración del tenatoprazol se ha suspendido en este momento en 20 casos en el primer estudio y en 23 casos en el segundo. Al cabo de 8 semanas de tratamiento, tan sólo un único paciente no se ha curado.

Los resultados se han indicado en los Cuadros 5 y 6 que se insertan a continuación.

CUADRO 5

Mejora del grado endoscópico

	A	B	C	D	E	F	Total
1er estudio							
4 sem.	20	1	0	0	1	0	22
8 sem.	21	0	0	0	1	0	22
término	21	0	0	0	1	0	22
2º 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
término	24	0	0	0	0	0	24

A : curado

B : notablemente disminuido

C : moderadamente disminuido

D : ligeramente disminuido

E : incambiado

F : agravado

ES 2 306 905 T3

CUADRO 6

Mejora del nivel de intensidad de los síntomas

		A	B	C	D	E	Total
		1er estudio					
5							
10	1 sem.	16	6	0	3	0	25
	2 sem.	21	1	0	1	0	23
15	4 sem.	23	0	1	0	0	24
	6 sem.	10	0	1	0	0	11
20	8 sem.	9	0	1	0	0	10
	10 sem.	2	0	0	0	0	2
25	Final	21	0	1	0	0	22
		2º estudio					
30	1 sem.	19	2	1	1	0	23
	2 sem.	21	1	1	0	0	23
	4 sem.	20	1	1	0	0	22
35	6 sem.	10	0	1	0	0	11
	8 sem.	10	1	0	0	0	11
40	10 sem.	0	1	0	0	0	1
	12 sem.	0	1	0	0	0	1
45	Final	19	2	0	0	0	121
50	A : notablemente mejorado						
	B : moderadamente mejorado						
55	C : ligeramente mejorado						
	D : incambiado						
60	E : agravado						

Los resultados que anteceden demuestran que el tenatoprazol que constituye objeto de la presente invención resulta muy eficaz en el tratamiento del reflujo gastro-esofágico, dado que la curación se obtiene mediante un tratamiento de 4 semanas, lo que debe compararse con los resultados insatisfactorios obtenidos a través de los tratamientos de 8 semanas con los inhibidores de la bomba de protones usuales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización del tenatoprazol en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del reflujo gastro-esofagiano nocturno y del esófago de Barrett.
2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el tenatoprazol se destina a su administración por vía oral.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el tenatoprazol se destina a ser administrado por vía parenteral.
4. Utilización según una cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el tenatoprazol se administrado a razón de entre 10 y 120 mg cada día.
- 15 5. Utilización según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el tenatoprazol se presenta en dosis unitarias conteniendo entre 20 y 40 mg de principio activo, asociados a uno o varios excipientes y soportes farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. Utilización según una cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el tenatoprazol se presenta bajo la forma de sal de sodio, de potasio, de magnesio o de calcio.

25

30

35

40

45

50

55

60

65