(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
6 mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/037255 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
A61K 31/444, A61P 1/04, 11/00, 11/04, 11/06, 11/14

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003122

(22) Date de dépôt international :
21 octobre 2003 (21.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0213113 21 octobre 2002 (21.10.2002) FR

(71) Déposants *(pour tous les États désignés sauf US)* : **NEGMA GILD** [FR/FR]; Immeuble Strasbourg, Avenue de l'Europe, F-78117 TOUSSUS LE NOBLE (FR). **MITSUBISHI PHARMA CORPORATION** [JP/JP]; 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku, TOKYO, Tokyo 103-8405 (JP).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **SCHUTZE, François** [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860 SAINT-NOM-LA-BRETECHE (FR). **CHARBIT, Suzy** [FR/FR]; 10, rue Floris Osmond, F-94000 CRETEIL (FR). **FICHEUX, Hervé** [FR/FR]; 26bis, boulevard de Strasbourg, F-94130 NOGENT-SUR-MARNE (FR). **HOMERIN, Michel** [FR/FR]; 9, Villa des Roseraies, F-91080 COURCOURONNES (FR). **TACCOEN, Alain** [FR/FR]; 9, Avenue de Villiers, F-78150 LE CHESNAY (FR). **INABA, Yoshio** [JP/JP]; 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku, TOKYO, Tokyo 103-8405 (JP).

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF TENATOPRAZOLE FOR THE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX

(54) Titre : UTILISATION DU TENATOPRAZOLE POUR LE TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel therapeutic application of tenatoprazole. Tenatoprazole and the salts thereof can be used in the production of a medicament for the treatment of atypical and esophageal symptoms of gastroesophageal reflux, gastrorrhagia and dyspepsia.

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle indication thérapeutique du ténatoprazole. Le ténatoprazole, ainsi que ses sels, peut être utilisé dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

WO 2004/037255 A1

UTILISATION DU TÉNATOPRAZOLE POUR LE TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

La présente invention concerne le traitement de maladies liées au reflux gastro-oesophagien, aux hémorragies digestives et aux dyspepsies, et plus particulièrement l'utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement de maladies liées au reflux gastro-oesophagien, aux hémorragies digestives et aux dyspepsies.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Parmi les autres inhibiteurs de la pompe à protons, on peut citer l'oméprazole, le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie structurelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthyl-sulfinyl-benzimidazoles. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

Le premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 005.129, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine.

L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

Le reflux gastro-oesophagien est considéré comme lié essentiellement à un désordre de la motilité caractérisé par un relâchement transitoire anormalement fréquent et une perte

de tonus du sphincter du bas oesophage. Ces anomalies ont pour effet de permettre un reflux du contenu de l'estomac dans l'œsophage. En outre, chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, l'élimination de l'acidité du reflux est en moyenne 50% plus lente que chez un sujet normal et la résistance de la paroi oesophagienne à l'agression acide est sensiblement diminuée. Aussi, la sécrétion acide de l'estomac joue un rôle majeur dans l'apparition et la persistance des lésions de la muqueuse oesophagienne des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien.

Diverses études ont montré que la sévérité des symptômes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien est proportionnelle à la durée d'exposition de la muqueuse oesophagienne à l'acide (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). Ainsi, les sujets non symptomatiques ont une exposition d'environ 1% (pourcentage de temps d'exposition à l'acidité en une journée), tandis que ceux qui sont affectés occasionnellement de reflux gastro-oesophagien ont un taux d'exposition voisin de 2%, les sujets avec symptômes quotidiens un taux de 3% et les patients présentant des lésions endoscopiques un taux variant de 6% à 12% selon la gravité de la lésion. Ces études ont été faites pour des expositions à une acidité de pH inférieur à 4, c'est-à-dire anormalement bas au niveau de l'œsophage où les valeurs normales sont généralement comprises entre 5 et 7.

Ces études ont donc montré que plus l'exposition acide est longue, plus les symptômes et les lésions de la muqueuse œsophagienne sont sévères.

De plus, les études ont montré que la suppression de l'acide résultant d'un traitement médical approprié est corrélée avec le taux de guérison des lésions, les paramètres importants étant la durée de l'inhibition acide et son amplitude. C'est pourquoi on a souvent prescrit aux patients

souffrant de reflux gastro-oesophagien, l'administration de médicaments antiacides ou d'antagonistes des récepteurs à l'histamine ou encore d'inhibiteurs de la pompe à protons en vue d'obtenir un soulagement des symptômes. Cependant, la plupart des médicaments utilisés ne sont pas pleinement satisfaisants car ils ne procurent qu'un soulagement partiel des symptômes, ou ils ont une durée d'action trop courte, impliquant des prises répétées de médicament.

De même, dans le traitement de la dyspepsie, les études ont montré que des inhibiteurs de la pompe à protons pouvaient apporter un certain soulagement, mais peu de traitements sont efficaces.

La dyspepsie fonctionnelle est constituée par un ensemble protéiforme de symptômes liés à l'alimentation et associant, à des degrés divers, des douleurs ou une gêne au niveau de la partie haute de l'abdomen, une sensation de satiété précoce ou de digestion lente, des nausées, des vomissements, etc. La physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle est encore aujourd'hui mal connue.

Il a été montré que chez certains patients, surtout ceux souffrant de dyspepsie fonctionnelle pseudo-ulcéreuse ou mimant les symptômes d'un reflux gastro-oesophagien, un soulagement peut être obtenu par l'administration d'un médicament de la classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole et le lansoprazole. Le bénéfice thérapeutique, dans ces études, est surtout observé chez les sujets présentant une exposition acide oesophagienne augmentée. Cependant, la demi-vie d'élimination relativement courte des inhibiteurs de la pompe à protons constitue un inconvénient pour la suppression de l'acidité gastrique, et ne permet donc pas de les prescrire efficacement dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle.

Diverses techniques ont été mises au point pour obtenir des formulations contenant des inhibiteurs de la pompe à protons susceptibles de procurer des propriétés améliorées.

Par exemple, WO 02.072070 décrit des microparticules obtenues par une technique de lyophilisation par pulvérisation, possédant une teneur élevée en sel de magnésium d'oméprazole ou d'esoméprazole, qui peuvent être enduites par une couche gastro-résistante pour les protéger du contact avec le jus gastrique acide. WO 99.59544 décrit des comprimés désintégrable pour administration par voie orale contenant de fins granulés comprenant une composition enduite par une couche gastro-résistante. Cette composition comprend une substance active telle que le lansoprazole. Les microparticules et comprimés contenant de fins granulés décrits dans ces documents sont supposés être utiles dans les traitement usuels des affections liées à l'acidité gastrique, mais aucun résultat clinique n'est fourni. Adis R&D Profile (2002:3(4) 276-277) relate certaines propriétés du ténatoprazole et signale qu'il est enregistré au Japon pour le reflux oesophagien en Avril 2002, mais cette information est erronée et l'enregistrement n'a jamais été délivré car la démonstration de cette indication possible du ténatoprazole n'a jamais été faite à l'époque.

Il subsiste donc aujourd'hui un besoin d'un médicament susceptible de traiter et soulager efficacement les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien et de dyspepsies.

Les études et expérimentations effectuées par la demanderesse ont montré de manière inattendue que le ténatoprazole pouvait être utilisé efficacement dans le traitement des maladies liées au reflux gastro-oesophagien et aux dyspepsies, alors que l'oméprazole et les autres inhibiteurs de la pompe à protons de structure analogue ne procurent pas une efficacité de traitement satisfaisante dans ces indications.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation du ténatoprazole dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, ainsi que l'utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament destiné au

traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Comme l'oméprazole et les autres sulfoxydes à structure analogue, le ténatoprazole comporte une structure asymétrique et peut donc se présenter sous la forme du mélange racémique ou de ses énantiomères.

Contrairement à tous les autres inhibiteurs de la pompe à protons tels que, par exemple, l'oméprazole ou l'esoméprazole, et de manière inattendue, le ténatoprazole possède une durée d'action nettement prolongée, résultant d'une demi-vie environ 7 fois supérieure. Ainsi, les données médicales recueillies montrent que le ténatoprazole apporte un niveau de soulagement des symptômes et de cicatrisation des lésions supérieur à celui des autres médicaments appartenant à la même classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet alors son utilisation efficace dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

La présente invention permet d'utiliser le ténatoprazole pour apporter un niveau supérieur de soulagement des symptômes atypiques du reflux gastro-oesophagien, et plus particulièrement des symptômes atypiques nocturnes qui sont encore aujourd'hui souvent réfractaires aux traitements par les inhibiteurs de la pompe à protons usuels, tels que l'oméprazole. De même, la présente invention apporte un avantage sensible dans le traitement, à la demande, de symptômes atypiques du reflux gastro-oesophagien où le volume de la prise médicamenteuse est conditionné à la durée de l'effet thérapeutique.

Un autre avantage de la présente invention est que le ténatoprazole peut aussi agir efficacement sur la maladie de l'œsophage de Barrett, ou endobrachyoesophage, qui est définie par la présence d'une muqueuse de type intestinal (cylindrique) au niveau du bas oesophage ou de la jonction gastro-oesophagienne. Cette affection est une complication de l'œsopha-

gite peptique, qui peut résulter du reflux gastro-oesophagien, et elle peut dégénérer dans certains cas en adénocarcinome.

Les malades souffrant de l'œsophage de Barrett ont en général un reflux gastro-oesophagien plus important que la moyenne, et l'importance de l'acidité du reflux peut avoir des effets néfastes sur la différentiation et la prolifération cellulaire, pouvant favoriser le développement d'une dysplasie. Il est donc important de pouvoir réduire la sécrétion acide chez les patients présentant des symptômes liés au reflux gastro-oesophagien avec des lésions histologiques en rapport avec un oesophage de Barrett.

Le traitement doit procurer une suppression maximale de l'acidité du reflux gastro-oesophagien, dans le cas de l'œsophage de Barrett, et l'administration de ténatoprazole permet précisément d'y parvenir, et plus particulièrement de prévenir les poussées acides nocturnes, ce que les médicaments actuellement disponibles ne permettent pas d'obtenir, même les inhibiteurs de la pompe à protons classiques.

Comme indiqué ci-dessus, le ténatoprazole se distingue des autres inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les expérimentations effectuées par la demanderesse.

L'étude de phase I chez des individus de type causasien (n=8 par groupe) a permis de montrer l'influence de différentes doses de ténatoprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de ténatoprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Cmax (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
Tmax (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T1/2 (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les signification suivantes :

Cmax concentration maximale

Tmax temps pour obtenir la concentration maximale

T1/2 temps de demi-vie d'élimination

AUC_{0-t} aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et entre 5 et 9,5 heures après 7 jours d'administration, selon la dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale. De plus, quelles que soient les conditions d'administration, unique ou répétée, les valeurs de Cmax, AUC_{0-t} et AUC_{0-inf} augmentent de manière linéaire. La valeur de AUC_{0-inf} est calculée par extrapolation.

Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà été faite par Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet, différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée

de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.

Grâce aux propriétés pharmacocinétiques exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps suffisamment longue pour répondre aux deux critères précités.

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie d'élimination du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui confère une plus longue présence au niveau des sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique prolongé dans le temps. Les expérimentations montrent ainsi que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notablement plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de l'utiliser dans des pathologies où les médicaments actuels sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des dyspepsies et de l'œsophage de Barrett.

Plus particulièrement, suivant la présente invention, le ténatoprazole peut être utilisés pour le traitement de symptômes atypiques du reflux gastro-oesophagien tels que l'asthme et les accès dyspnéiques de type asthmatiforme, la pharyngite, la dysphonie, le pseudo-angor, la toux paroxystique et la toux nocturne. Il est aussi particulièrement efficace dans le traitement de la dyspepsie pseudo-ulcéreuse. Comme indiqué plus haut, il peut également être utilisé avec succès dans le traitement de l'œsophage de Barrett.

Le ténatoprazole, dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives, notamment d'origine ulcéreuse, et des dyspepsies, peut être administré sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. On peut utiliser par exemple des formulations

de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel de ténatoprazole peut être choisi parmi les sels de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de comprimés contenant 20 mg de ténatoprazole associé à des supports et excipients pharmaceutiquement acceptables, est indiquée ci-dessous :

Ténatoprazole		20,0 mg
lactose		32,0 mg
hydroxyde d'aluminium		17,5 mg
hydroxypropylcellulose		12,1 mg
talc		4,5 mg
dioxyde de titane		3,2 mg
stéarate de magnésium		1,0 mg
excipients usuels	q.s.p.	160 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, correspondant par exemple à une prise de 1 à 2 comprimés contenant chacun 20 ou 40 mg de principe actif par jour pendant une période de temps qui peut être comprise entre 4 et 12 semaines, dans le cas d'un traitement d'attaque ou d'entretien. Dans le cas d'une forme pédiatrique adaptée à des enfants en bas âge, par exemple sous forme de soluté buvable, la dose unitaire peut être plus faible, par exemple 2 ou 5 mg. Dans le cas d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple

administration d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg par semaine.

Des exemples cliniques sont donnés ci-après, montrant les effets du traitement sur des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien ou de dyspepsie, traités par administration de ténatoprazole par voie orale.

Tableau 2

Traitement de patients avec symptômes de reflux gastro-oesophagien

Age/Sexe	Symptôme prédominant	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
47/F	b.n.	8 semaines	++	+++
38/M	b.	8 semaines	+++	+++
35/F	b.n.	4 semaines	++	+++
34/M	b.	8 semaines	+++	+++
45/M	b.n.	8 semaines	+++	+++
30/M	b.n.	8 semaines	+++	++
49/F	r.	8 semaines	++	+++
42/M	b.	8 semaines	++	+++
38/F	b.n.	8 semaines	+++	+++
25/F	b.	12 semaines	+++	+++
28/M	b.n.	4 semaines	+++	+++
39/F	b.n.	4 semaines	+	+++
41/M	b.	8 semaines	+++	+++
36/F	r.	8 semaines	+++	++

b. : brûlures

b.n.: brûlures nocturnes

r. régurgitations

Les symboles + à +++ identifient une évolution du symptôme et une tolérance de valeur moyenne à très favorable.

Le traitement consiste en une administration quotidienne d'un comprimé dosé à 20 mg de ténatoprazole. Le tableau montre que le traitement est parfaitement toléré dans 12 cas sur 14 et bien toléré dans les deux autres, tandis que l'évolution constatée des symptômes a été généralement très favorable.

Tableau 3

Traitement de patients avec symptômes atypiques de reflux gastro-oesophagien

Age/Sexe	Symptôme prédominant	liaison avec gerd	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
44/M	pharyngite	+	4 semaines	++	+++
36/M	dysphonie	++	5 semaines	+++	+++
34/F	dysphonie	++	4 semaines	++	+++
45/M	pseudo angor	++	8 semaines	+++	+++
29/F	toux nocturne	+++	7 semaines	+++	+++
27/M	carie dentaire	+	12 semaines	0	++
33/M	asthme	++	12 semaines	++	+++
34/F	pharyngite	++	8 semaines	++	+++
36/F	toux nocturne	++	8 semaines	+++	++
26/M	asthme	++	12 semaines	+++	+++
49/M	pseudo angor	++	12 semaines	+++	+++
31/F	pharyngite	+	8 semaines	+	+++

gerd : troubles du reflux gastro-oesophagien.

Les résultats du tableau ci-dessus montrent que l'évolution des symptômes est particulièrement favorable dans les cas où le lien avec le reflux gastro-oesophagien est plus net.

Tableau 4

Traitement de patients avec symptômes de dyspepsie fonctionnelle

Age/Sexe	Symptôme prédominant	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
47/F	n.	4 semaines	++	+++
38/M	p.g.	8 semaines	+++	+++
35/F	b.	8 semaines	+++	+++
34/F	s.p.	8 semaines	+++	+++
45/M	d.e.	6 semaines	+++	++
30/F	b.n.	8 semaines	+++	+++
49/F	n.	8 semaines	++	+++
42/M	s.p.	6 semaines	++	+++
38/F	d.e.	8 semaines	+++	++
25/F	g.e.	12 semaines	++	+++
28/M	s.b.	4 semaines	+	+++

39/F	d.e.	4 semaines	++	++
41/M	b.	6 semaines	+++	+++
36/F	g.e.	8 semaines	+++	++
44/F	n.	10 semaines	+++	+++

b. : brûlures

b.n.: brûlures nocturnes

n. : nausées

p.g.: sensations de plénitude gastrique

s.p.: satiété précoce

d.e.: douleur épigastrique

g.e.: gêne épigastrique

s.b.: sensation de ballonnement

Ces résultats confirment l'efficacité du ténatoprazole, administré conformément à l'invention, dans le traitement de la dyspepsie.

Deux études ouvertes ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et la sécurité du ténatoprazole dans le traitement du reflux gastro-oesophagien. A 22 patients dans la première étude et 24 patients dans la seconde, âgés de plus de 20 ans, souffrant de reflux oesophagien érosif et/ou ulcéré (diagnostiqué par endoscopie), on a administré des comprimés de granulés à enrobage gastro-résistant contenant 10 mg de ténatoprazole.

Les comprimés ont été administrés par voie orale, une fois par jour après le petit déjeuner, pendant une période de traitement de 8 semaines, qui a été prolongée jusqu'à 12 semaines dans certains cas. La guérison a été suivie par examen endoscopique, 4 semaines et 8 semaines après la première administration, ou au retrait du cas de l'étude, les degrés de la maladie ont été évalués suivant la classification de Savary et Miller, et le traitement a été arrêté quand la guérison était confirmée. L'état a été évalué comme guéri quand la disparition de l'érosion était confirmée.

Le degré d'amélioration endoscopique a été évalué suivant les 6 niveaux suivants du degré de l'affection : "guéri",

"fortement diminué", modérément diminué", "légèrement diminué", "inchangé" et "aggravé".

Le degré d'amélioration des symptômes subjectifs et objectifs, comparés avec ceux observés au départ de l'étude, a été évalué suivant les 6 niveaux suivants : "fortement amélioré", "modérément amélioré", "légèrement amélioré", "inchangé", "aggravé" et "aucun symptôme depuis le début de l'étude".

La guérison a été observée à 4 semaines et l'administration du ténatoprazole a été arrêtée à ce moment dans 20 cas dans la première étude et 23 cas dan la seconde. Un seul patient n'a pas été guéri au bout de 8 semaines de traitement.

Les résultats sont indiqués aux Tableaux 5 et 6 ci-après.

Tableau 5

Amélioration du Grade Endoscopique

	A	B	C	D	E	F	Total
1ère étude							
4 sem.	20	1	0	0	1	0	22
8 sem.	21	0	0	0	1	0	22
terme	21	0	0	0	1	0	22
2ème étude							
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
terme	24	0	0	0	0	0	24

A : guéri

B : fortement diminué

C : modérément diminué

D : légèrement diminué

E : inchangé

F : aggravé

Tableau 6

Amélioration du niveau d'intensité des symptômes

	A	B	C	D	E	Total
1ère étude						
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
2ème study						
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 : fortement amélioré

B : modérément amélioré

C : légèrement amélioré

D : inchangé

E : aggravé

Les résultats ci-dessus démontrent que le ténatoprazole suivant la présente invention est très efficace dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, car la guérison est obtenue par un traitement de 4 semaines, à comparer aux résultats insatisfaisants obtenus dans des traitements de 8 semaines avec les inhibiteurs de la pompe à protons usuels.

REVENDICATIONS

1. Utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré par voie orale.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré par voie parentérale.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré à raison de 10 à 120 mg par jour.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le ténatoprazole est présenté en dose unitaire contenant 20 à 40 mg de principe actif, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'œsophage de Barrett.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement du reflux nocturne.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de la dyspepsie pseudo-ulcéreuse.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'asthme et des accès dyspnéiques de type asthmatiforme, la pharyngite, la dysphonie, le pseudo-angor, la toux paroxystique et la toux nocturne.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ténatoprazole est

sous forme de sel de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna ication No
PCT/FR 03/03122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/444 A61P1/04 A61P11/00 A61P11/04 A61P11/06
A61P11/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 072070 A (ASTRAZENECA AB ;SJOEBLOM BRITA (SE)) 19 September 2002 (2002-09-19) page 5, line 1 - line 5 page 9, line 6 -page 11, line 5 page 19, line 22 -page 20, line 12 ---	1,2,4-10
X	WO 01 28558 A (ASTRAZENECA AB ;BRUELLS MIKAEL (SE)) 26 April 2001 (2001-04-26) page 3, line 16 - line 27 page 6, line 9 -page 7, line 20 page 9, line 6 - line 9 page 10, line 26 -page 11, line 15 claims 1,3,15,16 ---	1,3-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 March 2004	24/03/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cielen, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati ication No
PCT/FR 03/03122

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 59544 A (SHIMIZU TOSHIHIRO ;MORIMOTO SHUJI (JP); TABATA TETSURO (JP); TAKED) 25 November 1999 (1999-11-25) page 5, line 5 - line 11 page 10, line 15 - line 29 page 12, line 26 - line 30 page 13, line 9 - line 15 page 34, line 7 - line 30 ---	1,2,4-7, 9,10
X	WO 00 50037 A (GARVEY DAVID S ;LETTS L GORDON (US); NITROMED INC (US); WANG TIANS) 31 August 2000 (2000-08-31) page 3, line 12 -page 4, line 13 page 5, line 2 - line 11 page 14, line 18 -page 16, line 7 page 51, line 8 - line 24 page 58, line 20 - line 27 page 63, line 1 - line 3 ---	1-10
X	WO 98 16228 A (PINAS MASSO JOAN ;SERRA CARRERAS JORDI (ES); TROFAST JAN (SE); AST) 23 April 1998 (1998-04-23) page 1, line 3 - line 4 page 4, line 20 - line 25 page 6, line 1 - line 5 page 7, line 1 -page 8, line 9 claims 4,7,8,12,14 ---	1-5,9,10
X	ANON.: "Tenatoprazole: benatoprazole, TU 199" DRUGS IN R&D (2002), 3(4), 276-277, XP008018955	1,2,4-7, 9,10
Y	the whole document ---	1,6-9
Y	UCHIYAMA KAZUYUKI ET AL: "The long-lasting effect of TU-199, a novel H+,K+-ATPase inhibitor, on gastric acid secretion in dogs." JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 51, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 457-464, XP008018962 ISSN: 0022-3573 abstract page 462, column 2, paragraph 2 -page 463, column 1, paragraph 2 page 463, column 2, paragraph 2 -page 464, column 1, paragraph 1 ---	1,6-9

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati ›lication No
PCT/FR 03/03122

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOWDEN C W ET AL: "Appropriate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease." SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, vol. 29, no. SUPPL. 201, 1994, pages 79-82, XP008018957 ISSN: 0036-5521 cited in the application abstract page 81, column 1, paragraph 4 -column 2, paragraph 2 ---	1
Y	WILKINSON S P ET AL: "Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: Results of 5 years of continuous therapy." ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 13, no. 9, 1999, pages 1205-1209, XP002246271 ISSN: 0269-2813 abstract page 1208, column 2, paragraph 1 page 1209, column 1, paragraph 3 ---	1,6
Y	HENDEL J ET AL: "Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease?" ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 9, no. 6, 1995, pages 693-697, XP008018964 ISSN: 0269-2813 abstract table 1 figure 3 page 696, column 2, paragraph 1 ---	1,7
Y	DE CAESTECKER JOHN: "Medical therapy for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux." AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 103, no. 5 PART A, 24 November 1997 (1997-11-24), pages 138S-143S, XP001159192 ISSN: 0002-9343 page 139S, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 3 table II page 141S, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 1 ---	1,6,9

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati lication No
PCT/FR 03/03122

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CENGIA GIANPAOLO ET AL: "Nocturnal chronic cough and GERD: Clinical correlations and significance of abnormal proximal esophageal reflux." GASTROENTEROLOGY, vol. 116, no. 4 PART 2, April 1999 (1999-04), page A134 XP008018958 Digestive Disease Week and the 100th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association;Orlando, Florida, USA; May 16-19, 1999 ISSN: 0016-5085 the whole document ---	1,9
Y	MAY B ET AL: "Extraesophageal manifestations of reflux disease concerning the airways." VERDAUUNGSKRANKHEITEN, vol. 16, no. 6, November 1998 (1998-11), pages 267-270, XP008018331 ISSN: 0174-738X the whole document ---	1,9
Y	WORTH H ET AL: "Interrelationships between gastro-esophageal reflux and airway diseases-pathophysiology, diagnostic and therapeutic possibilities." ATEMWEGS- UND LUNGENKRANKHEITEN, vol. 20, no. 12, 1994, pages 697-700, XP008018329 ISSN: 0341-3055 abstract table 1 page 700, column 1, paragraph 2 ---	1,9
Y	RODRIGUEZ-TELLEZ M ET AL: "Posterior laryngitis: Effects of treatment with omeprazole alone." REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS, vol. 94, no. 3, 2002, pages 127-130, XP008018960 ISSN: 1130-0108 abstract page 127, column 2, paragraph 1 page 128, column 1, paragraph 2 table I page 130, column 1, paragraph 2 -----	1,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna cation No
PCT/FR 03/03122

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 02072070	A	19-09-2002	CA	2440158	A1	19-09-2002
			EP	1370242	A1	17-12-2003
			WO	02072070	A1	19-09-2002
WO 0128558	A	26-04-2001	AU	1182301	A	30-04-2001
			BG	106602	A	29-12-2002
			BR	0014895	A	18-06-2002
			CA	2425199	A1	26-04-2001
			CN	1382048	T	27-11-2002
			CZ	20021375	A3	11-09-2002
			EE	200200204	A	15-04-2003
			EP	1274427	A1	15-01-2003
			HU	0203121	A2	28-01-2003
			JP	2003512327	T	02-04-2003
			NO	20021860	A	21-05-2002
			WO	0128558	A1	26-04-2001
			SK	5392002	A3	08-10-2002
			TR	200201103	T2	21-08-2002
			ZA	200202905	A	14-07-2003
WO 9959544	A	25-11-1999	AU	3731699	A	06-12-1999
			CA	2323680	A1	25-11-1999
			CN	1311669	T	05-09-2001
			EP	1121103	A2	08-08-2001
			WO	9959544	A2	25-11-1999
			JP	2000281564	A	10-10-2000
			JP	2000302681	A	31-10-2000
			US	2002142034	A1	03-10-2002
			US	6328994	B1	11-12-2001
			ZA	200004334	A	23-08-2001
WO 0050037	A	31-08-2000	AU	3219600	A	14-09-2000
			CA	2362930	A1	31-08-2000
			EP	1154771	A1	21-11-2001
			JP	2002537336	A	05-11-2002
			WO	0050037	A1	31-08-2000
WO 9816228	A	23-04-1998	AT	230597	T	15-01-2003
			AU	738310	B2	13-09-2001
			AU	4640997	A	11-05-1998
			BR	9711896	A	24-08-1999
			CA	2268305	A1	23-04-1998
			CN	1232397	A	20-10-1999
			CZ	9901229	A3	15-09-1999
			DE	69718347	D1	13-02-2003
			DE	69718347	T2	28-08-2003
			DK	946175	T3	17-03-2003
			EE	9900118	A	15-10-1999
			EP	0946175	A1	06-10-1999
			ES	2188995	T3	01-07-2003
			HK	1022848	A1	30-05-2003
			HU	0000036	A2	29-05-2002
			ID	23692	A	11-05-2000
			JP	2001508034	T	19-06-2001
			KR	2000049046	A	25-07-2000
			NO	991619	A	06-04-1999
			NZ	334786	A	22-12-2000
			PL	332692	A1	27-09-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna cation No
PCT/FR 03/03122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9816228 A		PT 946175 T	30-04-2003
		RU 2197966 C2	10-02-2003
		WO 9816228 A1	23-04-1998
		SI 946175 T1	31-08-2003
		SK 38499 A3	13-03-2000
		TR 9900770 T2	21-06-1999
		US 2003216439 A1	20-11-2003
		US 2001029255 A1	11-10-2001
		US 2001020014 A1	06-09-2001
		ZA 9708842 A	14-04-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demai nale No
PCT/FR 03/03122

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/444 A61P1/04 A61P11/00 A61P11/04 A61P11/06 A61P11/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02 072070 A (ASTRAZENECA AB ;SJOEBLOM BRITA (SE)) 19 septembre 2002 (2002-09-19) page 5, ligne 1 - ligne 5 page 9, ligne 6 -page 11, ligne 5 page 19, ligne 22 -page 20, ligne 12 ---	1,2,4-10
X	WO 01 28558 A (ASTRAZENECA AB ;BRUELLS MIKAEL (SE)) 26 avril 2001 (2001-04-26) page 3, ligne 16 - ligne 27 page 6, ligne 9 -page 7, ligne 20 page 9, ligne 6 - ligne 9 page 10, ligne 26 -page 11, ligne 15 revendications 1,3,15,16 ---	1,3-10

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
12 mars 2004	24/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cielen, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 03/03122

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 59544 A (SHIMIZU TOSHIHIRO ;MORIMOTO SHUJI (JP); TABATA TETSURO (JP); TAKED) 25 novembre 1999 (1999-11-25) page 5, ligne 5 - ligne 11 page 10, ligne 15 - ligne 29 page 12, ligne 26 - ligne 30 page 13, ligne 9 - ligne 15 page 34, ligne 7 - ligne 30 ---	1,2,4-7, 9,10
X	WO 00 50037 A (GARVEY DAVID S ;LETTS L GORDON (US); NITROMED INC (US); WANG TIANS) 31 août 2000 (2000-08-31) page 3, ligne 12 -page 4, ligne 13 page 5, ligne 2 - ligne 11 page 14, ligne 18 -page 16, ligne 7 page 51, ligne 8 - ligne 24 page 58, ligne 20 - ligne 27 page 63, ligne 1 - ligne 3 ---	1-10
X	WO 98 16228 A (PINAS MASSO JOAN ;SERRA CARRERAS JORDI (ES); TROFAST JAN (SE); AST) 23 avril 1998 (1998-04-23) page 1, ligne 3 - ligne 4 page 4, ligne 20 - ligne 25 page 6, ligne 1 - ligne 5 page 7, ligne 1 -page 8, ligne 9 revendications 4,7,8,12,14 ---	1-5,9,10
X	ANON.: "Tenatoprazole: benatoprazole, TU 199" DRUGS IN R&D (2002), 3(4), 276-277, XP008018955	1,2,4-7, 9,10
Y	le document en entier ---	1,6-9
Y	UCHIYAMA KAZUYUKI ET AL: "The long-lasting effect of TU-199, a novel H+,K+-ATPase inhibitor, on gastric acid secretion in dogs." JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 51, no. 4, avril 1999 (1999-04), pages 457-464, XP008018962 ISSN: 0022-3573 abrégé page 462, colonne 2, alinéa 2 -page 463, colonne 1, alinéa 2 page 463, colonne 2, alinéa 2 -page 464, colonne 1, alinéa 1 ---	1,6-9

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deman nale No
PCT/FR 03/03122

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
Y	HOWDEN C W ET AL: "Appropriate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease." SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, vol. 29, no. SUPPL. 201, 1994, pages 79-82, XP008018957 ISSN: 0036-5521 cité dans la demande abrégé page 81, colonne 1, alinéa 4 -colonne 2, alinéa 2 ---	1
Y	WILKINSON S P ET AL: "Regression of columnar-lined (Barrett's) oesophagus with omeprazole 40 mg daily: Results of 5 years of continuous therapy." ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 13, no. 9, 1999, pages 1205-1209, XP002246271 ISSN: 0269-2813 abrégé page 1208, colonne 2, alinéa 1 page 1209, colonne 1, alinéa 3 ---	1,6
Y	HENDEL J ET AL: "Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease?" ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 9, no. 6, 1995, pages 693-697, XP008018964 ISSN: 0269-2813 abrégé tableau 1 figure 3 page 696, colonne 2, alinéa 1 ---	1,7
Y	DE CAESTECKER JOHN: "Medical therapy for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux." AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, vol. 103, no. 5 PART A, 24 novembre 1997 (1997-11-24), pages 138S-143S, XP001159192 ISSN: 0002-9343 page 139S, colonne 1, alinéa 3 -colonne 2, alinéa 3 tableau II page 141S, colonne 1, alinéa 3 -colonne 2, alinéa 1 ---	1,6,9

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/03122

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
Y	CENGIA GIANPAOLO ET AL: "Nocturnal chronic cough and GERD: Clinical correlations and significance of abnormal proximal esophageal reflux." GASTROENTEROLOGY, vol. 116, no. 4 PART 2, avril 1999 (1999-04), page A134 XP008018958 Digestive Disease Week and the 100th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association;Orlando, Florida, USA; May 16-19, 1999 ISSN: 0016-5085 le document en entier ---	1,9
Y	MAY B ET AL: "Extraesophageal manifestations of reflux disease concerning the airways." VERDAUUNGSKRANKHEITEN, vol. 16, no. 6, novembre 1998 (1998-11), pages 267-270, XP008018331 ISSN: 0174-738X le document en entier ---	1,9
Y	WORTH H ET AL: "Interrelationships between gastro-esophageal reflux and airway diseases-pathophysiology, diagnostic and therapeutic possibilities." ATEMWEGS- UND LUNGENKRANKHEITEN, vol. 20, no. 12, 1994, pages 697-700, XP008018329 ISSN: 0341-3055 abrégé tableau 1 page 700, colonne 1, alinéa 2 ---	1,9
Y	RODRIGUEZ-TELLEZ M ET AL: "Posterior laryngitis: Effects of treatment with omeprazole alone." REVISTA ESPANOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS, vol. 94, no. 3, 2002, pages 127-130, XP008018960 ISSN: 1130-0108 abrégé page 127, colonne 2, alinéa 1 page 128, colonne 1, alinéa 2 tableau I page 130, colonne 1, alinéa 2 -----	1,9

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-5 et 10 présentes ont trait à une maladie qui n'est pas clairement définie. L'utilisation de la définition "les symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien" est considérée , dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée à l'utilisation du ténatoprazole pour le traitement des maladies mentionnées de façon spécifique dans la revendication 1, notamment les hémorrhagies digestives et les dyspepsies, et les maladies mentionnées dans les revendications 6-9.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

De ternationale n°
PCT/FR 03/03122

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} –
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar onale No
PCT/FR 03/03122

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 02072070	A	19-09-2002	CA	2440158	A1	19-09-2002
			EP	1370242	A1	17-12-2003
			WO	02072070	A1	19-09-2002
WO 0128558	A	26-04-2001	AU	1182301	A	30-04-2001
			BG	106602	A	29-12-2002
			BR	0014895	A	18-06-2002
			CA	2425199	A1	26-04-2001
			CN	1382048	T	27-11-2002
			CZ	20021375	A3	11-09-2002
			EE	200200204	A	15-04-2003
			EP	1274427	A1	15-01-2003
			HU	0203121	A2	28-01-2003
			JP	2003512327	T	02-04-2003
			NO	20021860	A	21-05-2002
			WO	0128558	A1	26-04-2001
			SK	5392002	A3	08-10-2002
			TR	200201103	T2	21-08-2002
			ZA	200202905	A	14-07-2003
WO 9959544	A	25-11-1999	AU	3731699	A	06-12-1999
			CA	2323680	A1	25-11-1999
			CN	1311669	T	05-09-2001
			EP	1121103	A2	08-08-2001
			WO	9959544	A2	25-11-1999
			JP	2000281564	A	10-10-2000
			JP	2000302681	A	31-10-2000
			US	2002142034	A1	03-10-2002
			US	6328994	B1	11-12-2001
			ZA	200004334	A	23-08-2001
WO 0050037	A	31-08-2000	AU	3219600	A	14-09-2000
			CA	2362930	A1	31-08-2000
			EP	1154771	A1	21-11-2001
			JP	2002537336	A	05-11-2002
			WO	0050037	A1	31-08-2000
WO 9816228	A	23-04-1998	AT	230597	T	15-01-2003
			AU	738310	B2	13-09-2001
			AU	4640997	A	11-05-1998
			BR	9711896	A	24-08-1999
			CA	2268305	A1	23-04-1998
			CN	1232397	A	20-10-1999
			CZ	9901229	A3	15-09-1999
			DE	69718347	D1	13-02-2003
			DE	69718347	T2	28-08-2003
			DK	946175	T3	17-03-2003
			EE	9900118	A	15-10-1999
			EP	0946175	A1	06-10-1999
			ES	2188995	T3	01-07-2003
			HK	1022848	A1	30-05-2003
			HU	0000036	A2	29-05-2002
			ID	23692	A	11-05-2000
			JP	2001508034	T	19-06-2001
			KR	2000049046	A	25-07-2000
			NO	991619	A	06-04-1999
			NZ	334786	A	22-12-2000
			PL	332692	A1	27-09-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deme onale No
PCT/FR 03/03122

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9816228 A		PT 946175 T	30-04-2003
		RU 2197966 C2	10-02-2003
		WO 9816228 A1	23-04-1998
		SI 946175 T1	31-08-2003
		SK 38499 A3	13-03-2000
		TR 9900770 T2	21-06-1999
		US 2003216439 A1	20-11-2003
		US 2001029255 A1	11-10-2001
		US 2001020014 A1	06-09-2001
		ZA 9708842 A	14-04-1998