

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
info@castellanosyco.co

ASUNTO Radicación 10 041 742
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio 17 893
 Folios 009

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
No. Solicitud Internacional		Capítulo II	☐
Fecha de Presentación Internacional			
		PCT/US08/079520	
		10/Octubre/2008	

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 55 a 114	12/Abril/2010
Reivindicaciones:	Folios 115 a 118	12/Abril/2010
	Folios 201 a 202	27/Diciembre/2011
Dibujos:	Folios 120 a 121	12/Abril/2010
Oposiciones:	Folios 161 a 189	Laboratorios Synthesis S.A.S. 16/Junio/2011
	Folios 218 a 260	Laboratorios Legrand S.A. 18/Julio/2012
Respuesta del solicitante:	Folios 196 a 205	27/Diciembre/2011
Prioridad:	US 60/998,754	12/Octubre/2007
	US 12/249,258	10/Octubre/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE DESÓRDENES GASTROINTESTINALES INDEPENDIENTES DE LA INGESTA DE ALIMENTO"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones farmacéuticas que contengan inhibidores de la bomba de protones (PPI), tales como dexlansoprazol, que se puedan dosificar a un paciente independientemente de la ingesta o consumo de alimento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composición farmacéutica como se reclama en el FI.201.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A01N 63/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Título

Se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria en el título, ya que se refiere a un método de tratamiento y el objeto reivindicado es una composición farmacéutica.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1, menciona las expresiones "cantidad terapéuticamente efectiva", "puede administrarse a un paciente", "recubrimiento entérico", las cuales no son concisas, además en la composición no se define dicho recubrimiento entérico por el nombre químico o la estructura del mismo, sino por un resultado a alcanzar.

La reivindicación 9 no es clara porque reclama un método y depende de las reivindicaciones 7 u 8 que son composiciones.

La reivindicación 10 no es clara porque se reclama una composición que depende de la reivindicación 9 y esta se refiere a un método.

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla, ya que no existen ejemplos de composiciones concretas mediante las cuales se logre un efecto técnico sorprendente.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Laboratorios Synthesis S.A.S.

Argumenta la opositora que la presente solicitud colombiana se refiere a uso y método

de terapéutico y no a la composición los cuales no son patentables a la luz de la norma (decisión 486). Asimismo, menciona el documento US 20060018964 que se refiere a una tableta multiparticulada que comprende una sustancia farmacéutica activa en forma de partículas con cubierta entérica, y una mezcla de excipientes comprimidos. Así las cosas, además de comprender el uso y método terapéutico que no es objeto de protección en Colombia, tampoco lo revelado es novedoso

En la oposición la solicitante responde que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que se refiere a una composición. Además, manifiesta el solicitante que el documento US2006/0018964 no enseña el empleo de dexlansoprazol por lo tanto no afecta la novedad y que esta publicación no enseña que la composición pueda administrarse independientemente de la ingesta de alimentos, por lo tanto resuelve un problema técnico distinto al de la presente solicitud. Por lo anterior solicita se declare infundada la oposición.

De acuerdo con lo expuesto, esta Superintendencia considera que los argumentos presentados por la opositora Laboratorios Synthesis S.A.S., no obstante se relaciona con el objeto reivindicado, no se tomará en cuenta para realizar el presente análisis de patentabilidad, por lo tanto se declara infundada.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Octubre 12 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US2006/013868	Controlled Release Preparation	Enero 19 de 2006

D1¹ divulga una composición farmacéutica en forma de cápsula que comprende: una tableta, gránulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo, el isómero óptico R-lansoprazol (dexlansoprazol) y un recubrimiento entérico; y una segunda tableta, gránulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo dexlansoprazol y segundo un recubrimiento entérico.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1, consiste en una composición farmacéutica que comprende: (a) una primera partícula sólida, donde dicha primera partícula sólida comprende dexlansoprazol y un primer recubrimiento entérico, donde el primer recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula sólida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5., y (b) una segunda partícula sólida, donde dicha segunda partícula sólida comprende dexlansoprazol y un segundo recubrimiento entérico, donde el segundo recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula sólida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8.; en donde una cantidad terapéuticamente activa de dicha composición farmacéutica puede administrarse a un paciente independientemente de la ingesta de alimento.

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060119&CC=US&NR=2006013868A1&KC=A1
Expediente 10 041 742 1er Art 45

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Composición farmacéutica que comprende: a) una primera partícula sólida que comprende dextansoprazol y un primer recubrimiento entérico y	Composición farmacéutica (cápsula) que comprende: (i) Una tableta, granulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el R-lansoprazol (dextansoprazol) y un recubrimiento entérico.
b) una segunda partícula sólida que comprende dextansoprazol y un segundo recubrimiento entérico	(ii) Una tableta, granulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el R-lansoprazol (dextansoprazol) y un recubrimiento entérico.

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña, una composición farmacéutica en forma de cápsula que comprende: Una tableta, gránulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el isómero óptico R-lansoprazol (dextansoprazol: (R)-2-[[[3-metyl-4-(2,2,2,2-trifluoroetoxy)-2-pyridinyl] metyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole, Párrafo 140) y un recubrimiento entérico; y una segunda tableta, gránulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el R-lansoprazol (dextansoprazol) y segundo un recubrimiento entérico (reivindicación 41, pág. 89 y reivindicación 44, pág.90).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3 – 8 y 11 a 14 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2, consiste en una composición farmacéutica que comprende: (a) una primera partícula sólida, donde dicha primera partícula sólida comprende dextansoprazol y un primer recubrimiento entérico, donde el primer recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula sólida a un pH de cerca de 5.0 a cerca de 5.5., y (b) una segunda partícula sólida, donde dicha segunda partícula sólida comprende dextansoprazol y un segundo recubrimiento entérico, donde el segundo recubrimiento entérico libera el agente activo de la partícula sólida a un pH de cerca de 6.2 a cerca de 6.8.; en donde la primera partícula sólida comprende desde 15% a 50% en peso de la composición farmacéutica y la segunda partícula sólida comprende desde 50% a 85% en peso de la composición farmacéutica y además donde una cantidad terapéuticamente activa de dicha composición farmacéutica puede administrarse a un paciente independientemente de la ingesta de alimento.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
a) una primera partícula sólida que comprende dextansoprazol y un primer recubrimiento entérico (15% al 50% en peso de la composición farmacéutica).	(i) Una tableta, granulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el R-lansoprazol (dextansoprazol) y un recubrimiento entérico
b) una segunda partícula sólida que comprende dextansoprazol y un segundo recubrimiento entérico	(ii) Una tableta, granulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el

(50% al 85% en peso de la composición farmacéutica).	R-lansoprazol (dexlansoprazol) y un recubrimiento entérico.
15% AL 85% (agente activo + cubierta entérica)	8% al 40% de agente activo compuesto de fórmula (I, R-lansoprazol (dexlansoprazol) (párrafo 354, pág. 25) y 10% al 70% de cubierta entérica)

D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2, porque divulgan una composición en forma de cápsula que comprende una tableta, gránulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el isómero óptico R-lansoprazol (dexlansoprazol: (R)-2-[[[3-metyl-4-(2,2,2,2-trifluoroetoxy)-2-pyridinyl] metyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole, Párrafo 140) y un recubrimiento entérico; y una segunda tableta, gránulo o gránulo fino que comprende un núcleo con un agente activo (derivado de imidazol), es el R-lansoprazol (dexlansoprazol) y segundo un recubrimiento entérico (reivindicación 41, pág. 89 y reivindicación 44, pág.90), en proporciones de agente activo del 8% al 40% y de cubierta entérica 10% al 70%. También, D1 menciona que los copolímeros usados son Eudragit RS o RL (copolímeros A y B), entre otros, y que se pueden utilizar solos o en mezclas d los mismos (párrafo 363, pág.26).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y la composición de D1, consiste en que hay algunas proporciones de agente activo y de cubierta entérica distintas.

Aunque exista tal diferencia, no se logra un efecto técnico sorprendente.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la composición conocida en D1 para obtener una alternativa, con la misma actividad"

Sin embargo, las proporciones de agente activo del 8% al 40% y de cubierta entérica del 10% al 70%, mencionadas en D1 (párrafos 354 y 364, págs.25 y 26, respectivamente) sugieren la proporciones de la primera partícula sólida (agente activo mas cubierta entérica) desde 15% a 50% en peso y la segunda partícula sólida (agente activo mas cubierta entérica) desde 50% a, 85% en peso, de la composición farmacéutica de la presente reivindicación.

Adicionalmente, cabe mencionar que ya se conocía un estudio clínico² (fase I, Fls. 267 a 269) comparable al enseñado en la presente descripción (págs. 54 y 55, Fls. 108 y 109) en donde se utiliza TAK-390MR (composición en forma de cápsulas de dexlansoprazol) para mostrar que un efecto farmacológico (como inhibidora de la bomba de protones) y que esta composición se puede utilizar independientemente de la ingesta de alimentos, la anterior conclusión es la misma mencionada en la descripción, como efecto técnico o ventaja atribuida a la composición reivindicada (pág.55, Fl. 109).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, modificaría los porcentajes del agente activo dexlansoprazol y la cubierta entérica de acuerdo a lo enseñado por el mismo documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

² The effect and timing of food on the pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TAK-390MR(modified release):Evidence for dosing Flexibility S145(Fls.266 a 269), Septiembre de 2007. Expediente 10 041 742 1er Art 45

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 – 8 y 11 a 14 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

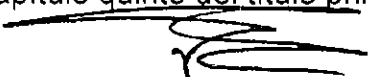
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2006/013868	1, 3 – 8 y 11 a 14	Novedad
		2, 3 – 8 y 11 a 14	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 09 OCT. 2012

Elaborado por: Lyna del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisado Por: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo *OK*
Aprobado por: José Luis Salazar López.

82
267



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
COLOMBIA

Abstracts of the 72nd Annual
Scientific Meeting of the
American College of
Gastroenterology.

(eng), The American Journal Of
Gastroenterology [Am J Gastroenterol].
ISSN: 0002-9270. 2007 Sep. Vol. 102
Suppl 2. pp S119-595; PMID: 17767580
Especialidades Gastroenterology
Gastrointestinal Diseases. Gastrointestinal
Tract

Base de datos: MEDLINE with Full Text

[Texto completo en PDF\(9.6MB\)](#)

[Consultar más recursos en LinkSource](#)

Nuevo: Aplicaciones iPhone y Android de EBSCOhost Sitio de asistencia de EBSCO Cláusula de confidencialidad
Condiciones de uso Copyright

© 2012 EBSCO Industries, Inc. Todos los derechos reservados.

Abstracts

ESOPHAGUS

1

Exclusion of the Meal Period Does Not Improve the Diagnostic Accuracy of 48-Hour Ambulatory Catheter-Free Esophageal pH Testing

Stephanie L. Hansel, MD, John K. DiBaise, MD*, Isaac Malagon, BS, Marie Haywood, BSN, Jeannie Stoa, BSN, Virender K. Sharma, MD, H. Jae Kim, MD, Michael D. Crowell, PhD. Gastroenterology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ.

Purpose: On the basis of results from small studies using conventional ambulatory catheter-based esophageal pH testing, it has been suggested that exclusion of the meal periods from the analysis is important to ensure optimal diagnostic accuracy. Our aim was to evaluate the results of 48-hour ambulatory catheter-free pH testing depending upon whether the meal period was included or not and determine whether this affected the test's diagnostic accuracy.

Methods: 48-hour ambulatory catheter-free esophageal pH tests were analyzed both with the meal period included and excluded in consecutive patients. The patients were divided into two groups based upon whether they were studied on or off PPI therapy. pH parameters evaluated included the total% acid exposure time (AET), total # episodes and DeMeester score for day 1, day 2 and the total duration of study. The paired t-test was used to compare pH parameters with meals to without meals. Agreement of final results was also evaluated using the following definitions of an abnormal study: total AET > 5.3%, supine AET > 6.3% or upright AET > 6.7%. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: 103 patients were studied (56 on PPI, 47 off PPI; 60 female; mean age 60 ± 17 yrs). The most common indications for testing were GERD and unexplained chest pain. There were no significant differences in total AET or DeMeester score whether meals were included or not. In contrast, there was a difference in total # episodes with significantly more occurring when meals were included. Nevertheless, there was excellent agreement in terms of final diagnosis for total (95–100%), supine (100%) and upright (96–98%) AET. Identical findings were found for both groups studied (i.e., on PPI and off PPI) and when day 1, day 2 or the full 48 hours were evaluated.

Conclusion: Exclusion of the meal period does not improve the diagnostic accuracy of 48-hour ambulatory catheter-free esophageal pH testing.

2

Ethnic Variation in Lower Esophageal Sphincter Pressure and Length

Kenneth J. Vega, MD, M. Mazen Jamal, MD*. Division of Gastroenterology, University of Florida/Jacksonville, Jacksonville, FL and Division of Gastroenterology, Veterans Affairs Medical Center, Long Beach, CA.

Purpose: Esophageal manometry (EM) is the gold standard examination for diagnosis of esophageal motor disorders. Normal values for EM in ethnic groups residing in the United States are only available for Hispanic Americans in the literature. The aim of this study was to obtain values of EM in healthy adult African American (AA) volunteers and compare these to those obtained in healthy non-Hispanic white (nHw) volunteers to determine if ethnic variation exists in normal esophageal motor function.

Methods: Healthy AA and nHw were recruited from the Jacksonville metropolitan area. Ethnicity was self-reported. Exclusion criteria were symptoms suggestive of esophageal disease, medication use or concurrent illness

that could affect EM. All underwent EM using a solid-state system with wet swallows (Polygram Net, Medtronic Inc., Minneapolis, MN). Resting lower esophageal sphincter pressure and lower esophageal sphincter length were measured at end-expiration while percent peristaltic contractions, distal esophageal contraction velocity, amplitude and duration were measured after 5 cc H₂O swallows.

Results: Fifty-six AA and 48 nHw were enrolled. All subjects completed EM without difficulty. Volunteer age ranged from 18 to 57 years old and was not different between groups. Males comprised 48% of both groups. Resting lower esophageal sphincter pressure, lower esophageal sphincter length and distal esophageal contraction duration were significantly higher in AA than nHw (*P* < 0.05, table). There were no differences seen in percent peristaltic contractions, distal esophageal contraction amplitude, and distal esophageal contraction velocity.

Conclusion: Significant ethnic differences exist in EM findings. These differences underscore the need for race specific reference values for EM studies to allow for the accurate diagnosis of esophageal motility disorders in AA patients.

Esophageal manometry parameters in healthy African Americans (N = 56) and non-Hispanic whites (N = 48)

Esophageal manometry parameter	AA (mean ± SD)	nHw (mean ± SD)	<i>P</i> value
Resting LES pressure (mmHg)	32.3 ± 13.9	27.1 ± 9.6	0.03
LES length (cm)	3.66 ± 0.85	3.32 ± 0.83	0.04
% peristaltic contraction	95.1 ± 4.9	94.1 ± 5.9	NS
Distal esophageal contraction amplitude (mm Hg)	97.2 ± 43.8	85.7 ± 31.2	NS
Distal esophageal contraction velocity (cm/sec)	3.59 ± 2.5	4.73 ± 3.49	NS
Distal esophageal contraction duration (sec)	4.45 ± 1.75	3.82 ± 1.26	0.04

3

Nocturnal Gastric Acidity and Nocturnal Esophageal Acidity Are Lower with Immediate-Release Omeprazole Than with Lansoprazole or Esomeprazole in GERD Patients Treated with a Proton Pump Inhibitor

Jerry D. Gardner, MD*. Santarus Clinical Research Group, Science for Organizations, Inc., Mill Valley, CA and Santarus, Inc., San Diego, CA.

Purpose: Nocturnal esophageal acidity is particularly important in the pathophysiology of GERD and proton pump inhibitors (PPIs) reduce nocturnal esophageal acidity by reducing nocturnal gastric acidity. Often, comparing mean or median values for gastric or esophageal acidity with one PPI to corresponding values with another PPI may obscure important differences between effects of the two agents on acidity. Our aim was to use Bayesian analyses to compare the relative abilities of immediate-release omeprazole (IR-OME), lansoprazole (LAN), and esomeprazole (ESO) to decrease nocturnal gastric and nocturnal esophageal acidity in GERD patients.

Methods: Gastric and esophageal pH were measured for 24 hours in 49 GERD patients on the 7th day of dosing with 40 mg IR-OME, 30 mg LAN or 40 mg ESO in a 3-way crossover study with at least a 10-day washout period between each treatment. Dosing occurred at 10 PM and the nocturnal period was from 10 PM until 6 AM the next morning. Nocturnal acidity was calculated both as integrated acidity (mmol.hr/L) and as time pH < 4 (%).

Results: During a 14 month period, 598 Bravo capsule studies were performed; 550 were available for inclusion. 308 fully completed questionnaires were returned (56%) and are the basis for this analysis. The mean age ($\pm$ SD) at time of Bravo placement was 48 ($\pm$ 16 years). 65% were women, and nearly all (97%) were Caucasian. The average age of symptom onset was 40 years ($\pm$ 15), and average duration of symptoms was 72 months. The most common primary symptom was acid reflux (heartburn/regurgitation: 65%), followed by chest pain (8%), chronic cough (7%), dysphagia (6%), & ENT symptoms (4%). 92% of Pts had undergone prior testing, including EGD, barium swallow, and/or chest x-rays. 22% had undergone a previous pH test (either pH catheter or Bravo), and 65% of these studies were abnormal. Bravo capsule results provided new information in 72% of Pts, changed the diagnosis in 22%, and altered management in 58%. Management changes included: referral to surgery (26%), stopping a prior medication (15%), increasing the dose of a prior medication (15%), starting a new medication (11%) and other (33%).

Conclusion: This prospective study confirms and extends our preliminary results showing that the Bravo capsule is a clinically useful test. Future studies should be performed to define which Pt population will benefit most from Bravo capsule testing, and whether changes in management lead to improved patient outcomes.

77

Dx-pH Monitoring: How Does It Compare to the Standard pH Probe?

Farnoosh Farrokhi, MD, Eric M. Hill, MD, George Sun, MD, Sean P. Covey, MD, Milton O. Ochieng, Gregory D. Ayers, BS, Michael F. Vaezi, MD, FACC*. Gastroenterology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

Purpose: Physiologic assessment of esophageal acid exposure is often performed utilizing ambulatory pH monitoring. Recently ambulatory Restech Dx- H probe is designed to record pH changes in the oropharynx in patients with suspected extraesophageal reflux symptoms. However, there are no validations of this instrument against the current standards in clinical practice. Thus, we aimed to compare the internal consistency of the new distal esophageal Dx-pH probe with the standard of care Sandhill pH probe. **Methods:** Patients diagnosed with GERD (esophagitis at endoscopy or prior abnormal pH findings off acid suppressive therapy) underwent simultaneous ambulatory esophageal pH monitoring. The Dx-pH and Sandhill pH probes were positioned at 5 cm above the manometrically measured LES in each patient. Based on the inherent property of the devices, Dx-pH monitor recorded esophageal acid exposure every 0.5 seconds compared to a 5 second interval for the Sandhill probes. Outcomes assessed included episodes below pH 5, pH 4, and pH 3 and % time below pH 4, 5, and 6. The # times that pH fell below the cutoff was manually and electronically measured. The values were compared using the Wilcoxon signed rank test on the differences in the paired data.

Results: A total of 11 patients (5 male and 6 female) with mean (range) age of 40.9 (21-59) constituted the study population. 72.7% and 45.4% of the patients were complaining of daily heartburn and regurgitation, respectively. No statistically significant ($P < 0.05$) differences were found between the Dx-pH and Sandhill devices for the number of times pH < 4 , pH < 5 , or pH < 6 . The Dx-pH probe spent consistently more time at pH < 4 ($P = 0.131$), pH < 5 ($P = 0.049$), and pH < 6 ($P = 0.01$) than the Sandhill probe (Table 1.).

Dx-pH catheter vs Sandhill probe performance at different pH cut offs.

Outcomes	Restech (25%-75%)	Sandhill (25%-75%)	P Value
# Events pH < 4	37 (20-53)	34 (17-60)	0.31
% Times pH < 4	8.0 (1-15)	6.0 (1-10)	0.13
# Events pH < 5	40 (18-55)	46 (31-62)	0.09
% Times pH < 5	14.0 (2-29)	13.0 (1-24)	0.04
# Events pH < 6	36 (9-62)	41 (15-47)	0.32
% Times pH < 6	43.0 (12-56)	23.0 (6-43)	0.01

Conclusion: Dx-probe identifies reflux events in the distal esophagus similar to current standard pH catheter but it has less variability. The clinical potential of this diagnostic device will need to be tested in patients with extraesophageal GERD.

78

The Effect and Timing of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TAK-390MR (Modified Release): Evidence for Dosing Flexibility

R.D. Lee, PhD*, M. Yakily, PhD, J. Wu, PhD, S. Atkinson, PhD TAP Pharmaceutical Products Inc, Lake Forest, IL.

Purpose: TAK-390MR is a proton pump inhibitor that employs a modified release technology designed to provide prolonged plasma concentrations of TAK-390 following once daily oral dosing. This study evaluated the effect and timing of food on the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of TAK-390 after a single 90 mg dose of TAK-390MR.

Methods: Phase 1, open-label, single-dose, randomized, 4-way crossover study. Forty-eight healthy subjects (18-55 years) received a single oral dose of TAK-390MR 90 mg in the fasted state (A) and 3 fed states (30 minutes after the start of a high-fat breakfast [B], 5 and 30 minutes before a high-fat breakfast [C, D]). Serial blood samples were obtained for up to 24 hours postdose. To adjust for the effect of food on pH, baseline as well as postdose 24-h intragastric pH monitoring was performed for each regimen. Plasma concentrations of TAK-390 were determined using a validated LC-MS/MS assay; PK parameters were estimated using noncompartmental methods. PD parameters were calculated as the mean pH and % time pH > 4 over 24-h. The effect of food and the timing of food on TAK-390 PK and PD were assessed and pairwise comparisons were conducted between the fasting and fed regimens. The 90% confidence intervals (CI) for relative bioavailability between 2 regimens were computed and a conclusion of no difference was made if the 90% CI for the ratios of TAK-390 C_{max} and AUCs from 2 regimens were within 0.80 and 1.25. Changes in PD parameters from baseline to postdose were also assessed and pairwise comparisons between the fed regimens to the fasting regimen were also performed, with a test deemed statistically significant if the P -value was ≤ 0.05 .

Results: Forty-six subjects completed all regimens. TAK-390MR given under 3 fed conditions resulted in a modest and statistically significant increase in C_{max} and AUCs (9-31%) relative to fasting. No statistically significant difference for mean intragastric pH was observed among the dosing regimens in change from baseline over the total 24-h postdose interval. Although a statistically significant greater change from baseline was seen in % time pH > 4 for both regimens A and D compared to regimen B, the small differences are not likely to be relevant.

Conclusion: Although TAK-390MR administered under various fed conditions compared to the fasted state had a statistically significant effect on the PK of TAK-390, the intragastric pH results indicate that TAK-390MR can be administered without regard to food.

79

Eosinophilic Esophagitis/Ringed Esophagus: The Diagnostic Conundrum

Fatima Gangotena, MD, Scott Mackenzie, MD, Mae Go, MD, Kristen Thomas, BS, John Fang, MD, Kathryn Peterson, MD*. Gastroenterology, University of Utah, Salt Lake City, UT and Gastroenterology, VAMC, Salt Lake City, UT.

Purpose: Eosinophilic esophagitis (EoE) is defined classically as > 20 eos/HPF on esophageal biopsies. Common characteristics in EoE are dysphagia with associated rings/furrows seen on endoscopy. To date, no one has determined whether all rings seen on EGD represent EoE histologically or whether all EoE patients have the classical endoscopic findings of rings/furrows. This study was designed to correlate endoscopic findings and histology in EoE.