

USOS FARMACÉUTICOS NOVEDOSOS

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un uso novedoso de un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB), y en particular, el uso del mismo para el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes que tienen una respuesta insuficiente (o parcial) a un inhibidor de bomba de protones (IBP), por ejemplo, en el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y/o
10 esofagitis erosiva (EE).

Antecedentes de la invención

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ha sido identificada como el diagnóstico
15 gastrointestinal más común en consultas clínicas ambulatorias. Los cálculos sugieren que hasta el 20% de los adultos están afectados y durante las últimas dos décadas ha habido un aumento general en la ERGE, con tendencias que indican que se esperan más aumentos.

Los síntomas típicos de la ERGE son acidez y regurgitación ácida y los síntomas que la acompañan
20 pueden incluir además dolor epigástrico, trastornos del sueño, dispepsia, disfagia, odinofagia, náuseas y vómitos. Las principales complicaciones de la ERGE pueden ser esofagitis por reflujo, el desarrollo de estenosis, esófago de Barrett (metaplasia y displasia intestinal) y adenocarcinoma esofágico. En casos aislados, la esofagitis puede conducir también a sangrado y/o perforación clínicamente significativos.

25 La inhibición de secreción de ácido gástrico es la piedra angular del tratamiento de la ERGE, úlcera péptica y otras enfermedades relacionadas con el ácido gástrico. El desarrollo de antagonistas del receptor de histamina H₂ (H₂RAs) en los años 70 representó el primer avance importante en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido. Sin embargo, los H₂RAs tienen una
30 duración de acción relativamente corta, su efecto en la secreción de ácidos estimulada por las comidas es débil y su efecto antisecretor disminuye luego de la administración repetida.

El desarrollo de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) proporcionó el manejo efectivo para pacientes con esofagitis erosiva (EE) y estudios han mostrado que los IBPs son superiores a
35 los H₂RAs para el tratamiento de la EE. Los IBPs se han usado clínicamente de manera extensa en un amplio rango de trastornos relacionados con el ácido gástrico, incluyendo ERGE, esofagitis no

erosiva (ERNE), úlcera péptica, lesión gastrointestinal inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y hemorragia abdominal alta.

Los IBPs, como el omeprazol y el lansoprazol, forman un enlace covalente con un residuo de
5 cisteína de la enzima $H^+/K^+ATPasa$ e inhiben irreversiblemente la actividad enzimática para
suprimir la secreción de ácido gástrico. Aunque se ha establecido la eficacia de los IBPs, se puede
mejorar su eficacia en términos de estabilidad del ácido y retraso en el comienzo de la acción y
diversos investigadores han intentado desarrollar nuevas clases de novedosos agentes
farmacéuticos para el tratamiento de la ERGE. Estos agentes incluyen agentes para la reducción-
10 relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, agentes serotoninérgicos/procinéticos,
protectores de la mucosa, agonistas de la histamina H_3 y agentes antagagástrica.

Adicionalmente, se ha desarrollado una importante nueva clase de supresores de ácido, el
bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB), que inhibe la reversibilidad de la actividad
15 de la bomba de protones ($H^+/K^+ATPasa$) y en una manera inhibitoria antagonista a K^+ . Los
compuestos de P-CAB que han sido estudiados incluyen soraprazan (BY359), revaprazan
(YH1885), AZD0865, YH4808, SCH 28080, CS-526 y vonoprazan (TAK-438). Estos agentes se
unen iónicamente a la bomba de protones en o cerca del sitio de unión de potasio en una manera
competitiva con K^+ , bloqueando así la secreción de ácido a través de un mecanismo directo y
20 reversible. Los P-CABs tienen valores pK_a más altos que los IBPs, y son estables a un pH bajo.
Estas propiedades permiten que los P-CABs estén altamente concentrados en el compartimiento
fuertemente ácido de la célula parietal gástrica en la superficie luminal de la $H^+/K^+ATPasa$ y ejercer
un comienzo menos variable de su efecto. Estos tienen un rápido comienzo de acción (dentro de
un día de administración de la dosis) debido a la superconcentración de P-CAB dentro del
25 canalículo de la célula parietal y un sitio de acción luminal. Se ha reportado que los P-CABs
produjeron una inhibición equivalente o superior de secreción de ácido en comparación con un IBP
en diversos estudios en animales. (*Vakil, Aliment. Pharmacol. Ther.*, 19, 1041, 2004).

El vonoprazan (TAK-438) es una molécula P-CAB pequeña novedosa oralmente activa que ha
30 demostrado tanto en estudios de múltiples dosis repetidas como únicas, que tiene un rápido
comienzo de acción luego de la primera dosis y cerca de su máximo efecto en el tiempo de retención
de pH dentro de 24 horas de la administración de la dosis, el cual se mantiene con la administración
crónica de las dosis (*Nishida et al., Bioorg. & Med. Chem.* 20, 3925, 2012). En un estudio, los
resultados indicaron que el TAK-438 ejerce una acción inhibitoria más potente y más prolongada
35 en la secreción de ácido gástrico en ratas que el IBP, lansoprazol (*Hori et al. J. Pharm. Exp.
Therapeutics*, 335, 231, 2010). Sin embargo, los datos reportados no predicen efectos clínicos en
humanos y además, en realidad sugieren que las diferencias *in vivo* entre TAK-438 y un IBP son

difíciles de predecir, incluso en ratas, en base a los datos de efectos antisecretores *in vitro*. Adicionalmente, los datos clínicos en pacientes con esofagitis erosiva (EE) demostraron que TAK-438 fue efectivo para el tratamiento de EE y la mantención de la curación de EE (Iwakiri *et al.*, *Gastroenterol.*, vol. 146(5)(Suppl. 1): S-741, 2014; Umegaki *et al.*, *Gastroenterol.*, vol. 146(5)(Suppl. 1): S-738, 2014). Sin embargo, los datos presentados no proporcionaron ninguna distinción entre pacientes con diferentes niveles de reacción al IBP.

Otro P-CAB, AZD0865 ha mostrado ser un agente supresor del ácido gástrico que tiene un rápido comienzo de acción y una prolongada duración del efecto. La eficacia y seguridad de AZD0865 en el tratamiento de pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) se ha investigado en un estudio que comprende pacientes con acidez molesta por al menos 6 meses y sin evidencia de erosiones. Los pacientes fueron seleccionados de manera aleatoria para recibir AZD0865 o esomeprazol por 4 semanas. A lo largo del periodo de tratamiento, los pacientes reportaron la presencia e intensidad de acidez y otros síntomas de ERNE dos veces al día usando un diario electrónico. Los resultados del estudio mostraron que aunque el P-CAB, AZD0865, exhibía una rápida inhibición de la producción de ácido y tenía una duración de efecto prolongado dependiente de la dosis, no proporcionó un beneficio clínico por sobre esomeprazol en el tratamiento de los síntomas de pacientes con ERNE. (Dent *et al.*, *American Journal of Gastroenterology* 103, 20–26, 2008)

También se ha sugerido además que el aumentar el grado de inhibición de ácido más allá de lo que ya se ha alcanzado ya sea por un IBP o una mayor dosis de P-CAB no se traduce en una mayor eficacia clínica en pacientes con esofagitis. (Kahrilas *et al.*, *Clinical Gastroenterology & Hepatology*, 5, 1385-1391, 2007).

Una reciente revisión en el manejo de pacientes con una respuesta incompleta a la terapia con IBP discutió y sugirió numerosos enfoques alternativos para el tratamiento de los síntomas de ERGE para estos pacientes (Kahrilas *et al.*, *Best Practice & Research Clin. Gastroenterology*, vol. 27, 401-414, 2013). Sin embargo, la revisión concluyó que el desarrollo de nuevas clases de compuestos, como P-CABs, que actúan a través de mecanismos novedosos para reducir la secreción de ácidos, era improbable de mejorar el control de los síntomas más allá de lo logrado con los IBPs debido a que un P-CAB, capaz de una inhibición de ácido inmediata y casi completa, no ha mostrado ser superior a un IBP con respecto al control de síntomas en pacientes ya sea con enfermedad por reflujo erosiva o no erosiva.

Hasta ahora los estudios no han podido demostrar que las ventajas teóricas relacionadas con las propiedades farmacodinámicas superiores de la inhibición del ácido por P-CABs se traduce en una mayor eficacia en el tratamiento de pacientes con ERGE ya que los estudios han mostrado que los P-CABs son similares en la magnitud del efecto del tratamiento y no proporcionaron mayor eficacia que los IBPs en términos del grado de control de los síntomas de ERGE.

Una revisión del arte previo sugiere que existe un efecto meseta para la inhibición de secreción de ácido con respecto al control de síntomas y aumentar la inhibición de secreción de ácido ya sea aumentando la dosis de IBP o usando inhibidores de secreción de ácido más poderosos, como P-CABs, no se esperaría que fuera más efectiva. Por consiguiente, el arte previo enseña que las estrategias alternativas, es decir, diferentes al aumento de inhibición de secreción de ácido, debería explorarse para el control de los síntomas de ERGE. Por ejemplo, se ha sugerido que aumentar la duración de la respuesta del bloqueo del ácido gástrico, por ejemplo, usar formulaciones de IBP de liberación controlada, puede ser una estrategia apropiada (*Scarpignato, Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 24, 697-704, 2012).

En años recientes ha habido un número creciente de reportes que sugieren que alrededor de 30% de los pacientes con ERGE tratados con IBP son parcial o completamente insensibles a la dosis estándar y duración de la terapia con IBP. Para estos pacientes, habitualmente se sugiere – como primer paso – aumentar (habitualmente al doble) la dosis y duración de la terapia con un IBP. De manera alternativa, se puede cambiar al paciente a otro IBP. En este respecto, se ha encontrado que los pacientes expuestos a mayores dosis de IBPs, particularmente, durante periodos más prolongados, pueden sufrir un aumento en el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis (*T. Ito y R.T. Jensen, Curr Gastroenterol Rep.*, vol.12(6), 448–457, 2010; y *Nexium® (esomeprazole magnesium) US FDA Prescribing Information, Ref. ID 3675799*).

La evaluación diagnóstica de pacientes con ERGE quienes han fallado el tratamiento con IBP pueden incluir endoscopia superior, pruebas de pH e impedancia esofágica con monitoreo de pH. Habitualmente, el doctor buscará duplicar la dosis de IBP o cambiar a otro IBP pero el fracaso de dicha estrategia terapéutica puede resultar en la adición de un reductor transitorio del esfínter esofágico inferior o modulador del dolor. De manera alternativa, una cirugía antirreflujo podría ser apropiada para un subgrupo de pacientes.

La imposibilidad de los IBPs de resolver los síntomas en pacientes con ERGE puede conducir, además, a numerosos efectos nocivos adicionales en los pacientes, algunos de los cuales son no gastrointestinales. Estos efectos incluyen despertares nocturnos e insomnio, fatiga asociada con trastornos del sueño debido a ERGE, somnolencia diurna debido a trastornos del sueño, accidentes

asociados con trastornos del sueño, aumento de las consultas al doctor y admisiones en hospitales, reducción en el funcionamiento físico y mental, incluyendo concentración, ansiedad, aumento en el uso de otros medicamentos para el tratamiento de la ERGE y reducción en el bienestar en general y Calidad de Vida.

5

La Agencia Europea de Fármacos (EMA, por sus siglas en inglés) ha reconocido la respuesta parcial a un IBP como un problema médico. La revisión de 2011 de las “Pautas en la evaluación de fármacos para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico” incluye recomendaciones sobre cómo evaluar a los pacientes que responden de manera parcial al IBP (pacientes con una respuesta insuficiente a un IBP).

10

Los pacientes que responden de manera parcial al IBP se definen por la presencia tanto de acidez como de regurgitación ácida al momento del diagnóstico primario. La respuesta parcial también debería basarse en los antecedentes médicos, que indican una reducción en los síntomas típicos con una terapia adecuada con IBP. Al cesar la terapia con IBP, se esperaría que los pacientes que responden de manera parcial al IBP experimenten un empeoramiento en los síntomas de ERGE. Por ejemplo, una clase de pacientes que responden de manera parcial al IBP tendrán, en el diagnóstico, antecedentes de ocho o más semanas de acidez y/o regurgitación ácida persistentes (por ejemplo, síntomas en dos o más días a la semana) a pesar del tratamiento apropiado con una terapia estándar con IBP. Además, por ejemplo, una clase de pacientes que responden de manera parcial al IBP tendrán antecedentes de acidez en dos a cinco días y regurgitación ácida en uno o más días durante la semana final de un periodo de tratamiento con IBP de cuatro semanas (usando, por ejemplo, 40 mg de esomeprazol, una vez al día) y un aumento de dos o más días de síntomas de acidez (es decir, un total de cuatro a siete días de síntomas) y al menos un día de síntomas de regurgitación ácida en la semana final de un periodo posterior de dos semanas de administración con placebo (es decir, sin administración de IBP).

15

20

25

Se considera que los síntomas típicos de la ERGE son acidez y regurgitación ácida. ERGE es una enfermedad impulsada por síntomas que es evaluada normalmente en base a la presencia, frecuencia y severidad de los síntomas de la ERGE.

30

A pesar de los considerables avances en el tratamiento con fármacos durante las últimas dos décadas, los pacientes que reciben medicamentos para el tratamiento de la ERGE continúan teniendo numerosas necesidades importantes para el control más afectivo para sus síntomas. En vista de la importancia de esta necesidad médica no resuelta, existe una gran necesidad de desarrollar un tratamiento efectivo para la reducción de síntomas de la ERGE en esta población de pacientes difícil de tratar, con una respuesta insuficiente a un IBP.

35

Resumen de la invención

Un primer aspecto de la presente invención proporciona un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB) para usarse en el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de ERGE en pacientes con una respuesta insuficiente a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (es decir, pacientes que responden de manera parcial al IBP).

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un P-CAB para usarse en el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) o esofagitis erosiva (EE) de Grado A según lo definido por la Clasificación de Los Ángeles (LA).

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el P-CAB para usarse de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar, prevenir y/o reducir los síntomas de ERGE en un paciente con necesidad del mismo, donde el paciente tiene una respuesta insuficiente a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (es decir, un paciente que responde de manera parcial al IBP), donde el método comprende administrar al paciente una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB).

La presente invención también proporciona el uso de un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB) para la elaboración de un medicamento para el uso en el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de ERGE en pacientes con una respuesta insuficientes a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (es decir, pacientes que responden de manera parcial al IBP).

La presente invención también proporciona el uso de un P-CAB para la elaboración de un medicamento para usarse en el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) o esofagitis erosiva (EE) de Grado A según lo definido por la Clasificación de Los Ángeles (LA).

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de esofagitis erosiva (EE) de Grado A según lo definido por la Clasificación de Los Ángeles (LA).

- 5 Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción sostenida de los síntomas de la ERGE en pacientes con una respuesta insuficientes a un IBP.

- 10 Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en despertares nocturnos e insomnio asociados con ERGE.

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en la fatiga asociada con trastornos del sueño debido a ERGE.

- 15 Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en la somnolencia diurna asociada con trastornos del sueño debido a ERGE.

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en los accidentes de pacientes asociados con trastornos del sueño debido a ERGE.

- 20 Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en las visitas a la consulta del doctor y admisiones al hospital asociadas con ERGE.

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para el mejoramiento en el funcionamiento físico y mental, incluyendo la concentración, en pacientes con ERGE.

- 25 Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en la ansiedad asociada con ERGE.

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción en el uso por parte del paciente de otros medicamentos para el tratamiento de ERGE.

- 30 Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para el mejoramiento del bienestar general y Calidad de Vida en pacientes con ERGE.

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con los aspectos anteriores de la presente invención es para la reducción de la inflamación en pacientes con ERGE.

Para evitar dudas, se debe tener en consideración que todas las modalidades particulares y/o preferidas identificadas en la presente son aplicables tanto para los aspectos de “uso” como “método” definidos anteriormente. Más aún, se apreciará que las diversas aplicaciones/modalidades adicionales del uso y método de la invención mencionadas anteriormente (desde la reducción en los despertares nocturnos e insomnio hasta el mejoramiento en el bienestar general y Calidad de Vida y la reducción de la inflamación) también pueden considerarse ventajas de la invención.

En una modalidad del cuarto aspecto de la invención, el método para tratar, prevenir y/o reducir los síntomas de ERGE en un paciente con necesidad del mismo comprende la etapa de:

- a) identificar un paciente que sufre de síntomas de ERGE, donde a dicho paciente se le ha administrado, se le está administrando o se le está a punto de administrar un IBP.

En dicha modalidad, el método puede comprender, además, la etapa de:

- b) preferentemente, seleccionar uno o más P-CABs particulares (preferentemente vonoprazan) de un grupo de opciones de tratamiento para los síntomas de ERGE (como P-CABs) para administrarlos al paciente.

Además, dicha modalidad puede comprender adicionalmente la etapa de:

- c) administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del (los) P-CAB(s) seleccionado(s) (preferentemente vonoprazan) para tratar, prevenir y/o reducir los síntomas de ERGE.

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con la presente invención se selecciona de 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (vonoprazan, TAK-438), revaprazan (YH1855), YH4808 (Yuhan Corporation), RQ-4 (también conocido como RQ-00000004; RaQualia Pharma Inc.), RQ-774 (también conocido como RQ-00000774; RaQualia Pharma Inc.) y CS-526 (Daiichi Sankyo), y sales de los mismos (en particular, sales farmacéuticamente aceptables). Con mayor preferencia, el P-CAB es vonoprazan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un P-CAB particularmente preferido es el fumarato de vonoprazan.

P-CABs apropiados para usarse de acuerdo con la presente invención también se divulgan, por ejemplo, en EP-A-1784404, que incluyen lo siguiente:

- Clorhidrato de 1-bencil-7-[N-(4-fluorobencil)-N-metil]amino-2,3-dimetil -1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- 5 Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(4-fluorobencilamino)-2,3-dimetil-1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 7-(4-fluorobencilamino)-1-isobutil-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c] piridina;
- Clorhidrato de 11-isobutil-2,3-dimetil-7-(2-metilbencilamino)-1H-pirrol[2,3-c] piridina;
- Clorhidrato de 7-(4-clorobencilamino)-1-(4-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- 10 Clorhidrato de 7-(4-clorobencilamino)-2,3-dimetil-1-propil- 1H-pirrol[2,3-c] piridina;
- Clorhidrato de 2,3-dimetil-7-(naftalen-2-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-1,2,3-trimetil-1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- 15 Clorhidrato de 1-propil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 1-(2-metiltiazol-4-ilmetil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil -1 H-pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato 1-(4-metilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil -1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- 20 Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil -1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 1-(4-metoxibencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil -1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- 25 Clorhidrato de 1-alil-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- Clorhidrato de 1-(4-tert-butilbencil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil -1H- pirrol[2,3-c] piridina;
- Clorhidrato de 1-(2-viniloxietil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil -1H- pirrol[2,3-c]piridina;
- 30 Clorhidrato de 2-(1-alil-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c] piridin-7-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- Clorhidrato de 2-[1-(3-fluorobencil)-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; y
- Clorhidrato de 2-(1-alil-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c] piridin-7-il)-6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-
- 35 tetrahidroisoquinolina,
- y sales alternativas apropiadas de los mismos.

En particular, pueden mencionarse clorhidrato de 1-bencil-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c]piridina; y clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)-2,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-c]piridina (y sales alternativas apropiadas de los mismos).

5

Además, P-CABs apropiados para usarse de acuerdo con la presente invención se divulgan, por ejemplo, en US 8648080, que incluye los siguientes:

- (S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida;
- 10 (S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-2-metil-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-benzimidazol;
- (S)-(-)-4-[(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida;
- 15 (-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- (+8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- 8-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- 20 8-(4-fluorofenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-N,N,2-trimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida;
- 8-(4-fluorofenil)-N-(2-hidroxietil)-1-(2-metoxietil)-N,2-dimetil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-carboxamida;
- 25 (8-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-2-metil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[8,7-d]imidazol-5-il)(morfolino)metanona;
- 1-{5-(2-fluorofenil)-1-[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-metilmetanamina;
- 1-[4-fluoro-5-fenil-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina;
- N-metil-1-[5-(4-metil-3-tienil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina;
- 30 1-[5-(2-fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina;
- N-Metil-1-[5-(2-metilfenil)-1-(piridina-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]metanamina o;
- 8-[{2,6-dimetilbencil}amino]-N-[2-hidroxietil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida;
- 8R,9R)-7-(2-metoxietoxi)-2,3-dimetil-9-fenil-7,8,9,10-tetrahidroimidazo[1,2-h][1,7]naftiridina-8-ol;
- 35 5,6-dimetil-2-(4-fluoro-fenilamino)-4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-2-il)pirimidina;
- (S)-(-)-N,N,2,3-tetrametil-8-O-tolil-3,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida; y

7-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dimetil-1-[[[(1S,2S)-2-metil ciclopropil]metil]-1H-pirrol[2,3-d]piridazina,
y sales apropiadas de los mismos.

En particular, se pueden mencionar (S)-(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-il)oxi]-N,N,2-trimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida; (-)-1-(2-metoxietil)-N,N,2-trimetil-8-fenil-1,6,7,8-tetrahidrocromeno[7,8-d]imidazol-5-carboxamida; y 8-[{2,6-dimetilbencil}amino]-N-[2-hidroxietil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida (y sales apropiadas de los mismos).

Preferentemente, el P-CAB para usarse de acuerdo con la presente invención se administra en una dosis del P-CAB de 0,5 mg a 500 mg al día. Preferentemente, la dosis es de 10 mg a 200 mg al día y con mayor preferencia es 20 mg a 40 mg al día. Una dosis particularmente preferida del P-CAB es 20 mg al día. Otra dosis particularmente preferida del P-CAB es 40 mg al día. Otra dosis preferida del P-CAB (por ejemplo, TAK-438) es 10mg al día. En modalidades preferidas, el P-CAB se administra una vez al día (es decir, la administración de la dosis una vez diaria).

Además se prefiere que el P-CAB sea usado en una composición que es del tipo de liberación convencional. En otras palabras, la composición es del tipo de liberación instantánea/no prolongada/no sostenida/no controlada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención ha revelado de manera sorprendente que el bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CABs) puede ser efectivo para el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y/o esofagitis erosiva (EE) de Grado A según lo definido por la Clasificación de Los Ángeles (LA).

La presente invención también ha revelado de manera sorprendente que los bloqueadores de ácido competitivo con potasio (P-CABs) pueden ser efectivos para el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la ERGE en la población de pacientes de difícil tratamiento con una respuesta insuficientes (parcial) a un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Dicha marcada diferencia en la eficacia comparada con el uso de IBPs en esta población de pacientes es sorprendente, dada la enseñanza del arte previo donde la capacidad adicional de inhibición de secreción de ácido de los P-CABs no necesariamente se traduce en un mejor control de los síntomas.

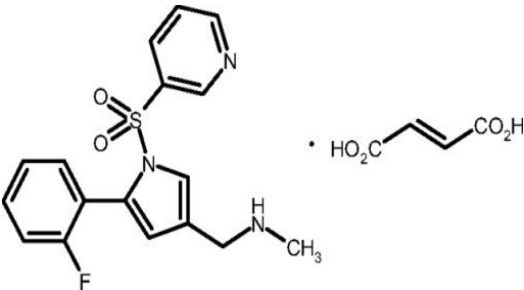
La definición de pacientes que no responden a IBP (pacientes refractarios a IBP, pacientes resistentes a IBP, pacientes que no tuvieron éxito con IBP), quienes no tienen ninguna respuesta en lo absoluto a todos los IBPs, es diferente de la definición de pacientes que tienen una respuesta insuficiente a un IBP. Los pacientes con una respuesta insuficiente a un IBP son también denominados pacientes con una respuesta parcial, ya que ellos tienen una respuesta parcial pero no completa a los IBPs y sus síntomas empeoran si dejan de tomar el IBP.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) se definen como compuestos que pueden formar un enlace covalente con un residuo de cisteína de la enzima $H^+/K^+ATPasa$ e inhibir irreversiblemente la actividad enzimática. Ejemplos de IBPs son lansoprazol, pantoprazol, omeprazol, rabeprazol o una forma ópticamente activa de los mismos, como dexlansoprazol o esomeprazol, o una sal de los mismos.

Un bloqueador de ácido competitivo con potasio (P-CAB) se define como un compuesto que inhibe la actividad de $H^+/K^+ATPasa$ reversiblemente y en una manera inhibidora antagonista a K^+ . Los P-CABs se unen iónicamente a la enzima $H^+/K^+ATPasa$ en o cerca del sitio de unión a potasio en una manera competitiva con K^+ , bloqueando así la secreción de ácido a través de un mecanismo directo y reversible.

Ejemplos de compuestos P-CAB para usarse en la presente invención incluyen revaprazan (YH1885), YH4808, vonoprazan (TAK-438), RQ-4 y CS-526 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un P-CAB particularmente preferido para usarse en la presente invención es vonoprazan (TAK-438), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto particularmente preferido es fumarato de vonoprazan (ver **Fórmula I**).



Fórmula I. Estructura de fumarato de vonoprazan

Preferentemente, el vonoprazan o su sal farmacéuticamente aceptable, en particular la sal de fumarato, para usarse de acuerdo con la presente invención se administra a una dosis de 0,5 mg a 120 mg al día, con mayor preferencia 10 mg a 50 mg al día e incluso con mayor preferencia 20 mg

a 40 mg al día. Una dosis particularmente preferida es 40 mg al día. Otra dosis particularmente preferida es 20 mg al día. Cuando se especifican cantidades de dosis de vonoprazan (TAK-438) en la presente, estas se refieren a la cantidad de base libre de vonoprazan en la dosis. Así, cuando se va a usar una sal de vonoprazan, la cantidad de dosis general de la sal será mayor, según lo apreciará el experto en la técnica.

Una modalidad particular emplea comprimidos de liberación no prolongada de TAK-438 (vonoprazan) que contienen 40mg (con respecto a la base libre) por comprimido de TAK-438 como su sal de fumarato.

La definición de EE usada en la presente está basada en la “Clasificación LA”. La Clasificación de Los Ángeles (LA) de Esofagitis es el sistema usado más ampliamente para describir la apariencia endoscópica de la esofagitis por reflujo y clasificar su severidad, y usa las siguientes clasificaciones: (*Dent, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Vol. 22, No. 4, pp. 585–599, 2008*)

Grado A - Una (o más) rupturas de la mucosa, de no más de 5 mm que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa.

Grado B – Una (o más) rupturas de la mucosa, de más de 5 mm que no se extienden entre dos extremos superiores de dos pliegues de la mucosa.

Grado C - Una (o más) rupturas de la mucosa, que es continua entre dos extremos superiores de dos o más pliegues de la mucosa pero que implican menos del 75% de la circunferencia.

Grado D - Una (o más) rupturas de la mucosa que implican al menos 75% de la circunferencia esofágica.

El IBP real para el que el paciente es un paciente que responde de manera parcial no está limitado en ninguna forma, sin embargo, el IBP se selecciona típicamente de lansoprazol, pantoprazol, omeprazol, rabeprazol o una forma ópticamente activa de los mismos tal como dexlansoprazol o esomeprazol, o una sal de los mismos. Preferentemente, el IBP es esomeprazole o una sal del mismo.

En una modalidad del uso y método de la invención, la administración del P-CAB resulta en una mejora en los días libres de acidez que es al menos 1% mayor que lo logrado por la administración de IBP en pacientes que son pacientes que responden de manera parcial a IBP. En otra modalidad, el mejoramiento en los días libre de acidez es al menos 2%, al menos 3%, al menos 4%, al menos 5%, al menos 6%, al menos 7%, al menos 8%, al menos 9%, al menos 10%, al menos 11%, al menos 12%, al menos 13%, al menos 14%, al menos 15%, al menos 16%, al menos 17%, al menos

18%, al menos 19%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 100%.

En otra modalidad del uso y método de la invención, la administración del P-CAB resulta en una mejora en los síntomas de la acidez que es al menos 1% mayor que lo logrado por la administración de IBP en pacientes que responden de manera parcial a IBP. En otra modalidad, la mejora en los síntomas de acidez es al menos 2%, al menos 3%, al menos 4%, al menos 5%, al menos 6%, al menos 7%, al menos 8%, al menos 9%, al menos 10%, al menos 11%, al menos 12%, al menos 13%, al menos 14%, al menos 15%, al menos 16%, al menos 17%, al menos 18%, al menos 19%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o 100%.

Aún en otra modalidad del uso y método de la invención, la administración del P-CAB resulta en una mejora en los síntomas de regurgitación que es al menos 1% mayor que lo logrado por la administración de IBP en pacientes que responden de manera parcial a IBP. En otra modalidad, el mejoramiento en los síntomas de regurgitación es al menos 2%, al menos 3%, al menos 4%, al menos 5%, al menos 6%, al menos 7%, al menos 8%, al menos 9%, al menos 10%, al menos 11%, al menos 12%, al menos 13%, al menos 14%, al menos 15%, al menos 16%, al menos 17%, al menos 18%, al menos 19%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o 100%.

La composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención puede ser una solución o suspensión, pero preferentemente es una forma de dosificación oral sólida. Las formas de dosificación orales sólidas preferidas en conformidad con la invención incluyen comprimidos, cápsulas y similares que opcionalmente pueden estar recubiertas si se desea. Los comprimidos pueden prepararse mediante técnicas convencionales incluyendo la compresión directa, granulación húmeda y granulación seca. Generalmente, las cápsulas se forman a partir de un material de gelatina y pueden incluir un granulado de excipientes preparado convencionalmente.

La composición farmacéutica de acuerdo con el tercer aspecto de la presente invención comprende típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende un agente de relleno, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y opcionalmente, además comprende al menos un excipiente seleccionado de agentes colorantes, adsorbentes, surfactantes, formadores de película y plastificantes. Numerosas composiciones apropiadas que contienen vonoprazan (TAK-438), como el P-CAB de ejemplo, se divulgan en WO 2010/013823.

El P-CAB para usarse de acuerdo con la presente invención puede administrarse de manera

apropiada por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones tópicas, rectales, intravenosas y similares) como tal o como una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacológicamente aceptable mezclado de acuerdo con un método conocido *per se*, tales como los comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos con azúcar y comprimidos recubiertos con película), polvo, gránulos, cápsula (incluyendo cápsulas blandas), comprimidos que se desintegran oralmente, películas que se desintegran oralmente, líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación sostenida o (preferentemente) inmediata/instantánea, apósito y similares. Particularmente, el P-CAB para usarse en la presente invención se administra preferentemente como una composición farmacéutica oral en forma de comprimido, gránulo, cápsula y similares.

El contenido de P-CAB en la composición farmacéutica de la presente invención es alrededor de 0,01 hasta 100% en peso en relación a la composición completa. Aunque está sujeta a cambios dependiendo del objetivo de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo y similares, la dosis del P-CAB es preferentemente 0,5 a 500 mg por día, con mayor preferencia 5 a 500 mg por día, incluso con mayor preferencia 10 a 200 mg por día, como 20 a 40 mg por día, en base al ingrediente activo y puede ser administrado una vez al día o en 2 o más porciones divididas por día. En modalidades preferidas, el P-CAB se administra una vez al día.

El vehículo farmacológicamente aceptable que puede usarse para producir la composición farmacéutica de la presente invención incluye diversas sustancias de vehículos orgánicos o inorgánicos en el uso común como materiales farmacéuticos, que incluyen excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, polímeros solubles en agua y sales inorgánicas básicas para preparaciones sólidas y solventes, ayudantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, agentes tampón y agentes suavizantes para las preparaciones líquidas y similares. Otros aditivos farmacéuticos comunes como preservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes de acidificación, agentes burbujeantes y saborizantes también pueden usarse según se necesite.

Dichos "excipientes" incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol D, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico ligero, óxido de titanio y similares. Dichos "lubricantes" incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco, ácido esteárico y similares. Dichos "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, almidón, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina, pullulan, hidroxipropilcelulosa sustituida por grupos inferiores y similares. Dichos "disintegrantes" incluyen (1) crospovidona, (2) los que se denominan súper desintegrantes tales como croscarmelosa sódica (FMC-Asahi Chemical) y

carmelosa cálcica (Gotoku Yakuhin) etc, (3) almidón de carboximetil sódico (e.g., producto de Matsutani Chemical), (4) hidroxipropilcelulosa sustituida por grupos inferiores (por ejemplo, el producto de Shin-Etsu Chemical), (5) almidón de maíz y similares. Dicha "crospovidona" puede ser cualquier polímero reticulado que tenga el nombre químico 1-etenil-2- pirrolidinona homopolímero, incluyendo polivinilpirrolidona (PVP) y 1-vinil-2-pirrolidinona homopolímero, y es ejemplificado por Colidon CL (producido por BASF) , Poliplasdon XL (producido por ISP), Poliplasdon XL-IO (producido por ISP), Poliplasdon INF-10 (producido por ISP) y similares. Dichos "polímeros solubles en agua" incluyen por ejemplo, polímeros solubles en agua, solubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante denominado como HPC) etc., polivinilpirrolidona y similares], polímeros solubles en agua e insolubles en etanol [por ejemplo, derivados de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa (de aquí en adelante denominado como HPMC) etc., metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, poliacrilato sódico, polivinil alcohol, alginato de sodio, goma guar y similares] y similares. Dichas "sales inorgánicas básicas" incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas básicas de sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Dichos "solventes" incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares. Dichos "ayudantes de disolución" incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, manitol D, bencil benzoato, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares. Dichos "agentes de suspensión" incluyen, por ejemplo, surfactantes como esteariltrietanolamina, lauril sulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, monoestearato de glicerilo, etc; polímeros hidrofílicos como polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa etc., y similares. Dichos "agentes isotonizantes" incluyen, por ejemplo, glucosa, sorbitol D, cloruro de sodio, glicerol, manitol D y similares. Dichas "soluciones tampón" incluyen, por ejemplo, soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, etc., y similares. Dichos "agentes suavizantes" incluyen, por ejemplo, bencil alcohol y similares. Dichos "preservantes" incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido oxibenzoico, clorobutanol, bencil alcohol, fenetil alcohol, ácido dehidroacético, ácido sórbico y similares. Dichos "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, [alfa]-tocoferol y similares. Dichos "agentes colorantes" incluyen, por ejemplo, colores para alimentos como el Color Amarillo para Alimentos No. 5, Color Rojo para Alimentos No. 2, Color Azul para Alimentos No. 2 etc.; colorantes en laca para alimentos, óxido rojo y similares. Dichos "agentes edulcorantes" incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, dipotasio glicirrizinato, aspartamo, stevia, taumatina y similares. Dichos "agentes de acidificación" incluyen, por ejemplo, ácido cítrico (anhídrido cítrico), ácido tartárico, ácido málico y similares. Dichos "agentes burbujeantes" incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio y similares. Dichos "saborizantes" pueden ser

sustancias sintéticas o sustancias naturales e incluyen, por ejemplo, limón, lima, naranja, mentol, frutilla y similares.

El P-CAB para usarse de acuerdo con la presente invención puede usarse opcionalmente en combinación con una o más sustancias adicionales farmacológicamente activas, preparadas opcionalmente como una composición farmacéutica única o como preparaciones separadas para administrarse de manera simultánea o secuencial. Dichas sustancias activas adicionales pueden, por ejemplo, indicarse para el tratamiento y/o control de síntomas de ERGE y/o co-morbilidades de las mismas, como infección por *H. pylori*. Los ejemplos incluyen antiácidos y antibióticos. El P-CAB puede usarse además en combinación con aspirina o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), donde el P-CAB puede usarse para prevenir y/o reducir los efectos secundarios relacionados con el ácido gástrico de la aspirina o NSAID. Ejemplos de NSAIDs apropiados incluyen, indometacina, ibuprofeno, ácido mefenámico, diclofenaco, etodoraco, piroxicam, celecoxib, flurbiprofeno, ketoprofeno, meloxicam y naproxeno, aunque otros NSAIDs serían ampliamente conocidos para los expertos en la técnica. Cuando se usa aspirina en dicha combinación con un P-CAB, la aspirina puede, por ejemplo, emplearse por su efecto antiplaquetario. La combinación de composiciones descritas en la presente forma otro aspecto de la invención.

De acuerdo a la presente invención, cuando un P-CAB y un NSAID se usan en combinación, el P-CAB y el NSAID pueden mezclarse juntos y prepararse como una composición farmacéutica única (por ejemplo, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas), líquidos, inyecciones, supositorios, preparaciones de liberación prolongada, etc.) de acuerdo con un método conocido *per se* para uso combinado o pueden prepararse además como composiciones farmacéuticas separadas y administrarse al mismo paciente simultáneamente o en una manera secuencial o escalonada.

Los detalles de la invención, sus objetivos y ventajas se ilustran a continuación con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la invención en ninguna forma.

Ejemplo de Formulación

La preparación de comprimidos de TAK-438 que contienen 10mg y 20mg de TAK-438 (como fumarato) por comprimido se describe en los 'Ejemplos de Preparación 1, 2, 3 y 4' de WO 2014/133059 A1. Más específicamente, estos Ejemplos de Preparación describen comprimidos que contienen TAK-438 fumarato (es decir, fumarato de vonoprazan), se denotan como 'Compuesto A' en dicho documento, con 10mg TAK-438 por comprimido (Ejemplos de

Preparación 1 y 2, párrafos [0093] hasta [0099]) y 20mg TAK-438 por comprimido (Ejemplos de Preparación s 3 y 4, párrafos [0100] a [0105]). Los contenidos de WO 2014/133059 A1 se incorporan en la presente, en su totalidad, como referencia y en particular, los contenidos de los Ejemplos de Preparación 1 a 4, como se identificaron anteriormente.

La Tabla 1 muestra la composición de Comprimidos de TAK-438 de modo ejemplar que se usan para estudios clínicos. El ingrediente activo TAK-438 es formulado como el fumarato. La cantidad de referencia del comprimido de TAK-438 (40mg) se expresa como la base libre.

Tabla 1: Composición de Comprimidos de TAK-438 (40 mg)

		Componentes	Cantidad por Comprimido (mg)	
Comprimido núcleo	TAK-438*		53,44	
		(Como la base libre)	(40)	
	Manitol		124,54	
	Celulosa microcristalina		22	
	Hidroxipropilcelulosa		6,6	
	Ácido fumárico		0,22	
	Croscarmelosa Sódica		11	
	Estearato de magnesio		2,2	
	Agua purificada**		c.s.	
Solución	para	Hipromelosa	2910***	6,75
Recubrimiento	de	Polietilenglicol 8000***	Dióxido	1,5
Película		de titanio***		0,75
		Óxido férrico, Amarillo***		0,075
		Óxido férrico, Rojo***		0,075
		Agua purificada**		c.s.
TOTAL				229,15

* El factor de conversión de peso molecular de TAK-438 fumarato a TAK-438 es 461,46/345,39 = 1,336
** Removido durante el procesamiento
*** Estos ingredientes son componentes de OPADRY Rojo 03F45081 y OPADRY Amarillo 03F42240 (materiales de recubrimiento premezclados)

Descripción del Proceso de Elaboración y Controles del Proceso

Proceso de Elaboración

- Se prepara una solución aglutinante al disolver Ácido Fumárico e Hidroxipropilcelulosa en Agua Purificada mediante agitación.
- Se carga TAK-438, Manitol y Celulosa Microcristalina en un granulador de lecho fluidizado.

3. Los polvos cargados son granulados al rociar la solución aglutinante en el granulador de lecho fluidizado. Los gránulos son secados en el granulador de lecho fluidizado.
4. Los gránulos secos son molidos a través de molino de tamiz o de manera alternativa, cernidos a través de un tamiz apropiado.
5. Los gránulos molidos se mezclan con Croscarmelosa Sódica y Estearato de Magnesio en un mezclador de difusión.
6. Los gránulos mezclados se comprimen en comprimidos usando una prensa para comprimidos.
7. Los comprimidos son recubiertos con una solución de recubrimiento de película acuosa que contiene Hipromelosa 2910, Polietilenglicol 8000, Dióxido de Titanio, Óxido Férrico Rojo mediante recubrimiento en paila.
8. Los comprimidos recubiertos de película son inspeccionados visualmente o mediante una máquina para inspección automática.
9. Los comprimidos recubiertos con película inspeccionados son envasados en envases apropiados.

15

Ejemplo de Referencia – Estudio Clínico en Pacientes con EE resistentes a los IBP

Este fue un estudio fase 3, de selección aleatoria, doble ciego de grupos paralelos y multicéntrico para evaluar las relaciones en respuesta a la dosis del efecto inhibidor del ácido y eficacia de TAK-438 (20 mg y 40 mg) en pacientes con EE resistentes a los IBP de la Clasificación de Grados A hasta D de Los Ángeles.

Un paciente con EE resistente a los IBP se definió como un paciente que tenía EE de la Clasificación de Grados A hasta D de Los Ángeles, confirmado por vía endoscópica en la evaluación en el periodo de preinclusión luego de recibir una dosis regular o más alta de IBP por al menos 8 semanas hasta inmediatamente antes del inicio del periodo de preinclusión. Este estudio consistió de un periodo de preinclusión de 7 a 14 días y un periodo de tratamiento de 8 semanas. Los sujetos que ingresaron al periodo de preinclusión recibieron por vía oral 1 cápsula de 30 mg del IBP lansoprazol una vez al día después del desayuno por al menos 7 días, pero no más de 14 días. Como norma, los sujetos se sometieron a un examen endoscópico 2 días antes del término del periodo de preinclusión, luego de recibir el medicamento de estudio para el periodo de preinclusión por al menos 5 días. El efecto inhibidor del ácido del medicamento de estudio durante el periodo de preinclusión se evaluó mediante monitoreo del pH gastroesofágico por 24 horas, comenzando desde el día anterior al término del periodo de preinclusión. Luego el sujeto fue seleccionado al azar en una relación 1:1 para recibir ya sea TAK-438 de 20 mg o 40 mg y fue ingresado al periodo de tratamiento. Los sujetos recibieron por vía oral los medicamentos asignados una vez al día después del desayuno por 8 semanas desde el día posterior al término del periodo de preinclusión.

Número de Sujetos:

Planificado: 20 pacientes (10 pacientes en cada grupo de tratamiento). Enrolados en el periodo de tratamiento: 19 pacientes.

Diagnóstico y Principales Criterios de Inclusión:

La elegibilidad del sujeto para este estudio requirió que el sujeto hubiera recibido una dosis regular o más alta de IBP para el tratamiento de EE por al menos 8 semanas hasta inmediatamente antes del inicio del periodo de preinclusión. Además, el sujeto tuvo EE para la cual una dosis regular o más alta de IBP no tuvo efecto, o más específicamente, el sujeto tenía EE de la Clasificación de Grados A hasta D de Los Ángeles, confirmada por vía endoscópica en la evaluación en el periodo de preinclusión.

Duración del Tratamiento:

Periodo de preinclusión: 7 a 14 días. Periodo de tratamiento: 8 semanas.

Criterios para Evaluación:

Eficacia: el criterio de evaluación primario fue el transcurso de tiempo de los cambios del pH gastroesofágico durante 24 horas en estado estacionario en el periodo de tratamiento. La medición primaria fueron las relaciones de tiempo de retención (HTRs) del pH 4 gástrico y esofágico. Otras mediciones fueron las HTRs del pH 1, 2, 3, 5, 6 y 7 gástrico y esofágico, pH gástrico promedio y pH esofágico promedio.

El criterio de evaluación secundario fue la tasa de sanación de EE luego del tratamiento de 8 semanas con TAK-438.

Los aspectos sintomáticos de ERGE no se examinaron.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS:

El número de sujetos con cada Clasificación de Grados de Los Ángeles de EE fue comparable entre grupos de tratamiento a nivel basal: Grados A/B, 6 sujetos en el grupo de 20 mg de TAK-438 y 7 pacientes en el grupo de 40 mg de TAK-438; Grados C/D, 3 pacientes en cada grupo de tratamiento.

En el periodo de tratamiento, 9 sujetos fueron asignados al grupo de 20 mg de TAK-438 y 10 pacientes fueron asignados al grupo de 40 mg de TAK-438. De los 19 pacientes que fueron seleccionados al azar, 18 (94,7%) completaron la administración del fármaco de estudio de 8 semanas para el periodo de tratamiento. Un paciente en el grupo de 40 mg de TAK-438 discontinuó anticipadamente el fármaco de estudio durante el periodo de tratamiento.

Resultados de Eficacia:

Después de 2 semanas de administración de TAK-438, los aumentos en los HTRs del pH 4 gástrico y esofágico fueron mayores en el grupo de 40mg de TAK-438 que en el grupo de 20 mg de TAK-438, sin embargo, las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas.

La HTR promedio del pH 4 gástrico de 24 horas aumentó a un 100,00% en el grupo de 40 mg de TAK-438 y a un 96,46% en el grupo de 20 mg de TAK-438; los límites inferiores de CI 95% de los cambios promedio desde el nivel basal fueron mayores que 0 en ambos grupos de tratamiento, indicando que los aumentos de HTR del pH 4 gástrico fueron estadísticamente significativos. En ambos grupos de tratamiento, los HTRs del pH 4 gástrico aumentaron tanto durante el día como la noche con significancia estadística y los cambios desde el nivel basal fueron mayores durante la noche que durante el día. La HTR promedio del pH gástrico 4 de 24 horas aumentó a un 99,86% en el grupo de 40 mg de TAK-438 y a un 98,41% en el grupo de 20 mg de TAK-438, sin embargo, los cambios desde el nivel basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos de tratamiento.

La HTR promedio del pH gástrico 1 de 24 horas fue 100,00% en ambos grupos de tratamiento a nivel basal y luego de 2 semanas de administración de TAK-438. Las HTRs promedio del pH gástrico 2, 3, 5, 6 y 7 de 24 horas aumentaron desde el nivel basal en ambos grupos de tratamiento. Las HTRs promedio del pH esofágico 1, 2, 3, 6 y 7 de 24 horas permanecieron casi sin cambios en ambos grupos de tratamiento, mientras la HTR promedio del pH 5 esofágico aumentó levemente.

En ambos grupos de tratamientos, el pH gástrico promedio aumentó desde el nivel basal en los periodos de 12 horas y 24 horas. El pH esofágico promedio también aumentó, aunque en menor grado que en el pH gástrico promedio.

La tasa de sanación de EE luego del tratamiento de 8 semanas con TAK-438 fue 44,4% (4 de 9 sujetos) en el grupo de 20 mg de TAK-438 y 55,6% (5 de 9 sujetos) en el grupo de 40 mg de TAK-438.

CONCLUSIONES:

La administración de 20 mg o 40 mg de TAK-438 suprimió la secreción del ácido gástrico en sujetos con EE resistentes a los IBP durante la noche como también durante el día.

El TAK-438 pareció ser efectivo, seguro y bien tolerado en pacientes con EE resistentes a los IBP de la Clasificación de Grados A hasta D de Los Ángeles.

Ejemplo Clínico de la Invención - Estudio Clínico en Respondedores Parciales a IBP

Se llevó a cabo un estudio para evaluar TAK-438 (20mg QD y 40 mg QD) en sujetos con antecedentes de ERGE con acidez predominante a pesar de un adecuado tratamiento con IBP y quienes luego confirmaron tener una respuesta parcial a un tratamiento de 4 semanas con un IBP (esomeprazol 40mg QD).

Los sujetos son elegibles para su participación en el estudio si ellos:

- tienen antecedentes documentados de los síntomas tanto de acidez como de regurgitación ácida antes del ingreso en el estudio;
- tienen antecedentes de ERGE con acidez predominante a pesar de un tratamiento con IBP;
- continúan teniendo síntomas de acidez (con o sin regurgitación) luego de un tratamiento de 4 semanas con una alta dosis de esomeprazol 40 mg QD;
- tienen síntomas de acidez (con o sin regurgitación) que aumenta luego de un periodo de 2 semanas sin medicamentos comparado con el tratamiento previo de 4 semanas de una alta dosis de esomeprazol 40mg QD.

Los pacientes que ingresaron al estudio tienen ERNE y esofagitis erosiva suave (EE) (LA grado A, según lo definido por la Clasificación de Los Ángeles).

El estudio incluye los siguientes periodos:

- un periodo inicial de selección general de 1 semana durante el cual el sujeto se mantiene con su IBP prescrito
- un periodo de tratamiento de 4 semanas con esomeprazol 40 mg QD
- un periodo de sin medicamentos de 2 semanas sin placebo-BP de evaluación sin IBP con placebo
- los sujetos que permanecieron sintomáticos son randomizados para un periodo de tratamiento de 4 semanas ya sea con TAK-438 (20mg QD o 40 mg QD) o esomeprazol (40 mg QD)

Los pacientes son capacitados sobre cómo completar un diario de síntomas de manera que puedan registrar de manera precisa sus síntomas diurnos y nocturnos durante el estudio. (Cuestionario RESQ-eD en *Vakil et al.*, Clinical y Translational Gastroenterology 3, e7, 2012).

Se elige esomeprazol para el estudio ya que se considera el actual estándar dorado de IBP para el tratamiento de ERGE. 40mg es la dosis más alta aprobada y es probable que sea la dosis más apropiada para esta población difícil de tratar.

- El estudio involucra sujetos que tienen antecedentes documentados de síntomas tanto de acidez como regurgitación ácida previo al ingreso en el estudio y de no responder completamente a su tratamiento con IBP (al menos 2 meses de molestos síntomas de acidez predominante luego del tratamiento con la máxima dosis aprobada de IBP), y quienes tienen una respuesta parcial al
- 5 tratamiento con una alta dosis de esomeprazol 40 mg QD (definido como aquellos que tienen acidez en 2 a 5 días de la última semana de un periodo de preinclusión de 4 semanas con esomeprazol 40 mg). Para confirmar adicionalmente que su acidez está relacionada con el ácido gástrico, los pacientes tienen que tener además un aumento de al menos 2 días de síntomas de acidez (con o sin regurgitación) en la última semana de un periodo de evaluación de 2 semanas sin IBP (4 a 7 días
- 10 de síntomas) comparado con la última semana de un periodo de evaluación con IBP. El incluir el periodo sin medicamento luego del tratamiento con IBP resulta en una mayor frecuencia de acidez a nivel basal permitiendo que se puedan calcular los efectos de ambos tratamientos así como la diferencia de tratamientos.
- 15 El estudio muestra que el P-CAB TAK-438 puede reducir los síntomas de acidez y/o regurgitación durante todo el día y la noche y puede aumentar el porcentaje de días y noches libres de acidez (en periodos de 24 horas) en pacientes que responden de manera parcial a IBP. El P-CAB puede potencialmente aumentar la proporción de pacientes que responden de manera parcial a IBP que experimentan una o mas resoluciones sostenidas de acidez durante el periodo de tratamiento, donde
- 20 una resolución sostenida es clasificada como un periodo continuado de siete o más días sin acidez diurna o nocturna. Estos resultados muestran que los P-CABs, incluyendo TAK-438, son efectivos para usarse en la reducción de los síntomas de la ERGE en pacientes con una respuesta insuficiente para un inhibidor de bomba de protones (IBP), y en particular para el tratamiento, prevención y/o reducción de los síntomas de la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y esofagitis erosiva
- 25 (EE) de Grado A. La capacidad de los P-CABs de lograr estos efectos en los pacientes que responden de manera parcial a IBP es inesperada, dadas las enseñanzas de los estudios publicados anteriormente donde las diferencias clínicas entre P-CABs y IBPs estarían limitadas en esta población de pacientes difícil de tratar.