(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 371 414**

(51) Int. Cl.:

A61K 49/00	(2006.01)
A61K 51/12	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 101/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06781503 .5**

(96) Fecha de presentación: **24.07.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1920786**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

(54) Título: **PREPARACIÓN ORAL PARA MEDIR LA CAPACIDAD METABÓLICA DE LA PIRIMIDINA.**

(30) Prioridad:
25.07.2005 JP 2005214762

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.01.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.01.2012

(73) Titular/es:
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, KANDA TSUKASAMACHI 2-CHOME
CHIYODA-KU TOKYO 101-8535, JP

(72) Inventor/es:
INOUE, Yoshiharu y
MUKAI, Tadashi

(74) Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

ES 2 371 414 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación oral para medir la capacidad metabólica de la pirimidina.

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación oral que puede utilizarse eficazmente para evaluar, con elevada precisión, la existencia o el grado de un trastorno de la capacidad metabólica de las piridinas o tasa metabólica de las pirimidinas. Asimismo, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir la preparación oral.

Antecedentes de la técnica

El 5-fluorouracilo (en adelante en ocasiones denominado "5-FU"), diversos derivados del mismo (tales como tegafur, carmofur, doxifluridina, etc.) y fármacos fluorouracilo similares en la actualidad se utilizan como fármacos anticáncer. Es conocido que el 5-FU administrado en el cuerpo en primer lugar resulta degradado por la acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa (en adelante en ocasiones denominada "DPD"), que es el primer enzima en la ruta metabólica de las pirimidinas. Por lo tanto, se cree que la utilización concomitante de un fármaco que inhibe la actividad enzimática de DPD resulta efectiva para sostener los efectos de fármacos fluorouracilo tales como 5-FU. Por otra parte, es conocido que, al administrar un fármaco fluorouracilo tal como 5-FU, en un sujeto que presenta una deficiencia en DPD o una actividad reducida de DPD, el fármaco no resulta metabolizado de manera normal y resulta en una concentración de fármaco fluorouracilo anormalmente elevada en la sangre, provocando de esta manera efectos secundarios severos (por ejemplo mielosupresión, síntomas digestivos, etc.).

De esta manera, con el fin de mostrar eficazmente la acción los fármacos fluorouracilo o para evitar los efectos secundarios de los fármacos fluorouracilo, se cree que resulta importante el diagnóstico de la capacidad metabólica de las pirimidinas, es decir, la existencia, el grado, etc. de un trastorno metabólico de las pirimidinas en el sujeto antes de la administración de un fármaco fluorouracilo.

Se ha informado de un método para diagnosticar la actividad metabólica de las pirimidinas en un sujeto en el que se administra en el sujeto un compuesto pirimidina marcado isotópicamente, y se mide el comportamiento de excreción del producto metabólico marcado isotópicamente que se descarga del cuerpo, de manera que se determina la capacidad metabólica de las pirimidinas, es decir, la existencia, el grado, etc. de un trastorno metabólico de las pirimidinas en un sujeto (por ejemplo el documento de patente nº 1). Los gránulos y gránulos sutiles que contienen compuestos pirimidina marcados isotópicamente y portadores ya son conocidos como preparaciones diagnósticas de la capacidad metabólica de las pirimidinas para la utilización en el método anteriormente indicado.

Sin embargo, los compuestos pirimidina marcados isotópicamente, tales como uracilo-^{13}C, presentan, además de una baja solubilidad, una cohesividad característicamente elevada, aunque los polvos a granel de dichos compuestos mismos son partículas finas de varios micrómetros. Por lo tanto, los gránulos y gránulos sutiles preparados mediante métodos estándares a partir de compuestos pirimidina marcados isotópicamente no modificados no se disuelven rápidamente, y en parte debido a lo expuesto anteriormente, los compuestos presentan desventajas tales como una tasa de absorción lenta y no uniforme en el cuerpo vivo y variaciones de la tasa de absorción debidas a diferencias individuales. Por lo tanto, con el fin de llevar a cabo un diagnóstico de la capacidad metabólica de pirimidinas con una precisión mas elevada, se desea superar los defectos anteriormente indicados de manera que puedan reducirse las variaciones de tiempo de expresión y la cantidad de productos metabólicos marcados isotópicamente y pueda reducirse la no uniformidad de la precisión diagnóstica debida a diferencias individuales.

Documento de patente nº 1: publicación internacional WO nº 02/072153, folleto.

Exposición de la invención

Problemas que debe resolver la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una preparación oral que pueda utilizarse para diagnosticar la existencia o grado de un trastorno de la capacidad metabólica de las piridinas, con elevada precisión y con pocas variaciones debidas a diferencias individuales.

Medios para resolver los problemas

Se llevó a cabo una investigación exhaustiva para resolver los problemas mencionados anteriormente, y se descubrió que una preparación oral preparada utilizando un material en polvo obtenido mediante la mezcla y pulverización de: (a) un compuesto pirimidina específico marcado isotópicamente según la reivindicación 1 bajo (a), y (b) un sacárido y/o un alcohol de sacárido, permite el diagnóstico de la capacidad metabólica de las pirimidinas con elevada precisión y con pocas variaciones debidas a diferencias individuales. La presente invención se ha llevado a cabo mediante mejoras adicionales basadas en este resultado.

La presente invención proporciona las preparaciones orales y procedimientos de producción siguientes para lo expuesto anteriormente.

Ítem 1. Una preparación oral producida utilizando un material en polvo obtenido mediante la mezcla y pulverización de (a) un compuesto seleccionado de entre uracilo, timina, un haluro de uracilo, un haluro de timina, citosina, uridina, ácido uridílico, 5-metilcitosina, timidina, ácido timidílico, tegafur, carmofur, doxifluridina, dihidrouracilo, dihidrotimina, un haluro de dihidrouracilo, ácido β-ureidopropiónico, ácido β-ureidoisobutírico, un haluro de ácido β-ureidopropiónico y un haluro de ácido β-ureidoisobutírico, en el que por lo menos uno de entre los átomos de carbono, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno se ha marcado con un isótopo, y (b) un sacárido y/o un alcohol de sacárido.

Ítem 2. Una preparación oral según el ítem 1, en la que el diámetro de partícula en el 50% del material en polvo es de 40 µm o inferior.

Ítem 3. Una preparación oral según el ítem 1, que contiene el componente (a) en una proporción de entre 5% y 20% en peso.

Ítem 4. Una preparación oral según el ítem 1, en la que el componente (a) es uracilo marcado isotópicamente.

Ítem 5. Una preparación oral según el ítem 1, en la que el componente (b) es manitol.

Ítem 6. Una preparación oral según el ítem 1, en la que el componente (a) es uracilo marcado isotópicamente y el componente (b) es manitol.

Ítem 7. Una preparación oral según el ítem 1, que es una preparación granulada.

Ítem 8. Una preparación oral según el ítem 7, que se produce mediante granulado por extrusión del material en polvo.

Ítem 9. Una preparación oral según el ítem 7, en la que la preparación granulada presenta un diámetro de partícula medio de 1.400 µm o inferior.

Ítem 10. Una preparación oral según el ítem 1, que es una preparación para el diagnóstico de la capacidad metabólica de las pirimidinas.

Ítem 11. Una preparación oral según el ítem 1, que es una preparación para determinar la capacidad de vaciado gástrico.

Ítem 12. Una preparación oral según el ítem 1, que es una preparación para el diagnóstico de la dispepsia.

Ítem 13. Un procedimiento para la producción de una preparación oral, que comprende las etapas siguientes:

(1) producir un material en polvo mediante la mezcla y pulverización de: (a) un compuesto seleccionado de entre uracilo, timina, un haluro de uracilo, un haluro de timina, citosina, uridina, ácido uridílico, 5-metilcitosina, timidina, ácido timidílico, tegafur, carmofur, doxifluridina, dihidrouracilo, dihidrotimina, un haluro de dihidrouracilo, ácido β ureidopropiónico, ácido β-ureidoisobutírico, un haluro de ácido β-ureidopropiónico, y un haluro de ácido β-ureidoisobutírico, en el que por lo menos uno de entre los átomos de carbono, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno se ha marcado con un isótopo, y (b) un sacárido y/o un alcohol de sacárido, y

(2) formular el material en polvo obtenido en la etapa (1) en una preparación.

Ítem 14. Un procedimiento según el ítem 13, en el que el diámetro de partícula del material en polvo producido en la etapa (1) es de 40 µm o inferior.

Ítem 15. Un procedimiento según el ítem 13, en el que la preparación oral contiene el componente (a) en una proporción de entre 5% y 20% en peso.

Ítem 16. Un procedimiento según el ítem 13, en el que el componente (a) es uracilo marcado isotópicamente.

Ítem 17. Un procedimiento según el ítem 13, en el que el componente (b) es manitol.

Ítem 18. Un procedimiento según el ítem 13, en el que el componente (a) es uracilo marcado isotópicamente y el componente (b) es manitol.

Ítem 19. Un procedimiento según el ítem 13, en el que la preparación oral presenta una forma granular.

Ítem 20. Un procedimiento según el ítem 19, en el que la etapa (2) es una etapa de formulación del material en polvo obtenido en la etapa (1) en una preparación mediante granulado por extrusión.

Ítem 21. Un procedimiento según el ítem 19, en el que la preparación oral es una preparación granulada que presenta un diámetro de partícula medio de 1.400 µm o inferior.

Ítem 22. Un procedimiento según el ítem 13, en el que la preparación oral es una preparación para diagnosticar la capacidad metabólica de las pirimidinas.

Ítem 23. Un procedimiento según el ítem 13, en el que la preparación oral es una preparación para determinar la capacidad de vaciado gástrico.

Ítem 24. Un procedimiento según el ítem 13, en el que la preparación oral es una preparación para diagnosticar la dispepsia.

Efectos de la invención

La preparación oral de la presente invención se produce mediante la formulación de un material en polvo obtenido mediante la mezcla y pulverización de: (a) un compuesto marcado isotópicamente, y (b) un sacárido y/o un alcohol de sacárido, en una preparación. Con dicha formulación, la preparación oral de la presente invención permite diagnosticar la capacidad metabólica de pirimidinas y la capacidad de vaciado gástrico con elevada precisión y con pocas variaciones debidas a las diferencias individuales. En consecuencia, el comportamiento de un producto metabólico marcado isotópicamente puede determinarse correctamente mediante una medición o un número reducido de mediciones, 20 a 30 minutos después de la administración de la preparación, de manera que pueda reducirse el tiempo necesario para la determinación y el número de mediciones, disminuyendo de esta manera la carga sobre los pacientes.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] Figura que representa el comportamiento de la degradación (metabolismo) de los compuestos pirimidina (uracilo, 5-fluorouracilo (5-FU) y timina) por parte de una serie de enzimas metabolizadores de pirimidinas (dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), dihidropirimidinasa (DHPasa) y β-ureidopropionasa (β-UPasa)).

[Figura 2] Figura que compara los resultados de observar, durante el tiempo, el comportamiento del $^{13}CO_2$ excretado en el aire exhalado por tres sujetos sanos (sujetos A, B y C) en los que se ha administrado la preparación granulada del Ejemplo 2.

[Figura 3] Figura que compara los resultados de observar, durante el tiempo, el comportamiento del $^{13}CO_2$ excretado en el aire exhalado por tres sujetos sanos (sujetos A, B y C) en los que se ha administrado la preparación granulada del Ejemplo comparativo 2.

[Figura 4] Figura que representa, durante el tiempo, el comportamiento del $^{13}CO_2$ excretado en el aire exhalado por 20 pacientes que se sospecha que presentan gastroparesis, en los que se ha administrado la preparación del Ejemplo 1 en el Ejemplo de ensayo 5.

[Figura 5] Figura que representa la concentración plasmática de uracilo marcado con ^{13}C en posición 2 en pacientes divididos en tres grupos (capacidad de vaciado gástrico normal, capacidad de vaciado gástrico reducido y capacidad de vaciado gástrico insuficiente) basada en los resultados representados en la figura 4, 20 minutos después de la administración de la preparación del Ejemplo 1.

Mejor modo de poner en práctica la invención

La presente invención se describe en detalle a continuación.

La preparación oral de la presente invención contiene un compuesto pirimidina específico marcado isotópicamente y/o un metabolito del mismo según la reivindicación 1 bajo (a) (en adelante en ocasiones denominado "Componente (a)").

El compuesto para la utilización en la presente invención puede ser cualquiera de entre una amplia diversidad de compuestos que presentan un esqueleto pirimidina, y preferentemente es un compuesto que actúa como sustrato para un enzima metabolizador de pirimidinas, y en particular dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que es el primer enzima de la ruta metabólica de las pirimidinas en el cuerpo vivo. Los ejemplos específicos de dichos compuestos pirimidina comprenden uracilo, timidina y determinados derivados de los mismos. Son ejemplos de dichos derivados, los haluros de uracilo, tales como 5-fluorouracilo y 5-bromouracilo, y los haluros de timina, tales

como 5-fluorotimina y 5-bromotimina. Entre los ejemplos preferentes de los compuestos pirimidina se incluyen uracilo, timina y 5-fluorouracilo.

Los compuestos pirimidina utilizables comprenden, además de los compuestos mencionados anteriormente, que actúan como sustratos directos para la DPDP, compuestos que sirven de sustratos indirectos para el enzima, es decir precursores (entre ellos los profármacos), que resultan metabolizados o degradados *in vivo* para formar sustratos para la DPD (tales como uracilo, timina y 5-fluorouracilo). Dichos precursores comprenden los precursores del uracilo, tales como citosina, uridina y los fosfatos de los mismos (por ejemplo el ácido uridílico), los precursores de la timina, tales como 5-metilcitosina, timidina y los fosfatos de los mismos (por ejemplo el ácido timidílico) y precursores (profármacos) del 5-fluorouracilo, tales como tegafur, carmofur y doxifluridina.

El metabolito de un compuesto pirimidina es un compuesto que corresponde a un intermediario metabólico del compuesto pirimidina y que actúa como sustrato para un enzima metabolizador de pirimidinas, y en particular la dihidropirimidinasa (en adelante en ocasiones denominada "DHPasa"), que es el segundo enzima en la ruta metabólica de las pirimidinas en el cuerpo vivo, o la β-ureidopropionasa (en adelante en ocasiones denominada "β-UPasa"), que es el tercer enzima. Estos metabolitos de compuestos pirimidina son dihidrouracilo, dihidrotimina y derivados de los mismos (en particular haluros de dihidrouracilo, tales como 5-fluorodihidrouracilo), que sirven como sustratos para la DHPasa; y el ácido β-ureidopropiónico, el ácido β-ureidoisobutírico y los derivados de los mismos (en particular haluros del ácido β-ureidopropiónico, tales como el ácido fluoro-β-ureidopropiónico y los haluros del ácido β-ureidoisobutírico), que sirven como sustratos para la β-UPasa.

En la presente invención, el Componente (a) es preferentemente un compuesto pirimidina según la reivindicación 1 bajo (a), más preferentemente uracilo, timina ó 5-fluorouracilo, y todavía más preferentemente 5-fluorouracilo.

En el compuesto pirimidina y/o metabolito del mismo para la utilización en la presente invención, por lo menos uno de los átomos de carbono, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno en la molécula se ha marcado con un isótopo. Los ejemplos específicos comprenden ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O y ^{15}N. El isótopo puede ser radioactivo o no radioactivo, aunque ^{13}C, ^{18}O o ^{15}N, que son no radioactivos, resultan preferidos desde el punto de vista de la seguridad.

El compuesto pirimidina y/o un metabolito del mismo para la utilización en la presente invención puede presentar un isótopo en la molécula o puede presentar dos o más isótopos del mismo elemento o de diferentes elementos. Resulta preferible que un átomo de carbono o un átomo de oxígeno en el compuesto pirimidina o en un metabolito del mismo se marque de manera que por lo menos parte (C u O) del CO_2 producido a través de la ruta metabólica de las pirimidinas se encuentre marcado con un isótopo. Los ejemplos de dichos compuestos pirimidina comprenden los que presentan un átomo de carbono marcado isotópicamente en la posición 2 del esqueleto pirimidina. Los ejemplos específicos comprenden uracilo marcado con ^{13}C en posición 2 y fluouracilo marcado con ^{13}C en posición 2.

Para marcar un compuesto pirimidina y/o un metabolito del mismo con un isótopo tal como se ha indicado anteriormente puede utilizarse una amplia diversidad de métodos convencionales (Sasaki, "5.1 Application of Stables Isotopes in Clinical Dignosis", Kagaku no Ryoiki (Journal of Japanese Chemistry) 107, "Application of Stable Isotopes in Medicine, Pharmacy, and Biology", Nankodo, páginas 149 a 163, (1975); Kajiwara, "RADIOISOTOPES" 41:45-48, (1992), etc.). Algunos de dichos compuestos pirimidina marcados isotópicamente y metabolitos de los mismos se encuentran comercialmente disponibles, y estos productos comerciales son convenientemente utilizables.

La proporción de Componente (a) en la preparación oral de la presente invención es, por ejemplo, habitualmente de entre 5% y 20% en peso, preferentemente de entre 6% y 18% en peso, y más preferentemente de entre 8% y 15% en peso.

La preparación oral de la presente invención contiene, además de Componente (a), un sacárido y/o un alcohol de sacárido (en adelante en ocasiones denominado "Componente (b)").

El sacárido para la utilización en la presente invención es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichos sacáridos comprenden glucosa, galactosa, fructosa, xilosa, arabinosa, manosa y monosacáridos similares: maltosa, isomaltosa, celobiosa, lactosa, sacarosa, trehalosa y disacáridos similares.

Entre ellos, resultan preferidas la glucosa y la sacarosa. El alcohol de sacárido para la utilización en la presente invención es farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos específicos de alcoholes de sacáridos se incluyen eritritol, manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, paratinosa reductora y lactitol. De entre ellos, el manitol, el xilitol y el eritritol resultan preferidos y el manitol resulta más preferido.

En la presente invención, el Componente (b) es preferentemente un alcohol de sacárido, más preferentemente manitol, xilitol o eritritol, y todavía más preferentemente, manitol.

La proporción de Componente (b) en la preparación oral de la presente invención es, por ejemplo, habitualmente de entre 80% y 95% en peso, preferentemente de entre 82% y 94% en peso, y más preferentemente de entre 85% y 92% en peso, basado en el peso total de la preparación.

La proporción de Componente (b) a Componente (a) en la preparación oral de la presente invención es, por ejemplo, de entre 400 y 1.900 partes en peso, preferentemente de entre 450 y 1.550 partes en peso, y más preferentemente de entre 550 y 1.150 partes en peso, de Componente (b), por cada 100 partes en peso de Componente (a). La utilización combinada de Componentes (a) y (b) en dicha proporción mejora adicionalmente la precisión del diagnóstico del trastorno metabólico de las pirimidinas.

La preparación oral de la presente invención se produce mediante la formulación de un material en polvo que contiene los Componentes (a) y (b) en una preparación. El material en polvo utilizado para preparar la preparación oral de la presente invención se obtiene mediante la mezcla de los Componentes (a) y (b) en la proporción anteriormente indicada y pulverizando la mezcla resultante.

La preparación oral de la presente invención puede presentar la misma composición que el material en polvo tras la pulverización, o puede contener otros componentes además del material en polvo. Por lo tanto, las proporciones de los Componentes (a) y (b) en el material en polvo se seleccionan convenientemente según las proporciones de los Componentes (a) y (b) en la forma final de la preparación oral o de las etapas preparativas para la preparación oral.

El material en polvo puede obtenerse mediante la mezcla y pulverización de aditivos farmacéuticamente aceptables conjuntamente con los Componentes (a) y (b), con la condición de que los efectos de la presente invención no resulten alterados. Dichos aditivos son los mismos que aquellos que pueden añadirse al formular el material en polvo en una preparación. Se proporcionan en la presente memoria a continuación los ejemplos específicos de dichos aditivos.

El diámetro de partícula del material en polvo es un resultado de la mezcla y pulverización de los Componentes (a) y (b), aunque, para incrementar la precisión del diagnóstico de la capacidad metabólica de las pirimidinas, resulta deseable que el diámetro de partícula en el 50% sea de 40 µm o inferior, preferentemente de 30 µm o inferior, y más preferentemente de entre 5 y 20 µm.

Los ejemplos preferidos del material en polvo son materiales en polvo que presentan una distribución de tamaños de partícula en la que el diámetro de partícula en el 50% es de 40 µm o inferior y el diámetro de partícula en el 90% es de 200 µm o inferior; son ejemplos más preferidos los que presentan una distribución de tamaños de partícula en la que el diámetro de partícula en el 50% es de 30 µm o inferior, y el diámetro de partícula en el 90% es de 100 µm o inferior, y son ejemplos todavía más preferidos los que presentan una distribución de tamaños de partícula en la que el diámetro de partícula en el 50% es de entre 5 y 20 µm, y el diámetro de partícula en el 90% es de entre 10 y 70 µm. La utilización de un material en polvo que presenta dicha distribución de tamaños de partícula para preparar la preparación oral permite que el Componente (a) resulte absorbido en el cuerpo vivo a una tasa rápida y uniforme, permitiendo de esta manera diagnosticar la capacidad metabólica de las pirimidinas con una mayor precisión.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los significados de diámetro de partícula en el 50% y diámetro de partícula en el 90% del material en polvo son los siguientes: el volumen de las partículas del material en polvo se integra ordenadamente desde la partícula con el diámetro de partícula más pequeño hasta que el volumen integrado representa el 50% o el 90% del volumen total de las partículas del material en polvo, y el diámetro de partícula de la última partícula integrada es el diámetro de partícula en el 50% o en el 90%. El diámetro de partícula en el 50% y el diámetro de partícula en el 90% pueden medirse utilizando un método seco de láser (condiciones de medición: distancia focal de 100 mm, número de procesos promediados: 10, intervalo de cálculo del promedio: 5 milisegundos y presión del aire: 0,4 MPa).

El tratamiento de pulverización con un molino seco resulta preferible. Los ejemplos específicos de molinos secos comprenden los molinos de martillos, los molinos de clavos y los molinos de chorros.

La preparación oral de la presente invención se produce mediante la adición, según resulte necesario, de aditivos tales como excipientes, ligantes, ajustadores del pH, desintegradores, potenciadores de la absorción, lubricantes, colorantes, correctores y saborizantes, al material en polvo, y la formulación de la mezcla resultante en una preparación mediante un tratamiento tal como el granulado u otro procedimiento de formación, que se selecciona según la forma de la preparación. En el caso de que la preparación oral de la presente invención sea una preparación de polvos, el material en polvo sin modificación puede utilizarse como la preparación oral en la forma final.

Los ejemplos específicos de aditivos que pueden utilizarse para la formulación comprenden lactosa, almidón, azúcar blanco refinado, dextrina, manitol, xilitol, sorbitol, eritritol, dihidrogenofosfato cálcico, cloruro sódico, glucosa, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina, silicato y excipientes similares; agua, etanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, shellac, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivínilico,

gelatina, dextrina, pululano y ligantes similares; ácido cítrico, anhídrido cítrico, citrato sódico, dihidrato de citrato sódico, monohidrogenofosfato sódico anhidro y dihidrogenofosfato sódico anhidro, hidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico anhidro y ajustadores del pH similares; carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón sódico, crospovidona y desintegradores similares; polisorbato 80, bases de amonio cuaternario, laurilsulfato sódico y potenciadores de la absorción similares; talco purificado, estearato, polietilenglicol, ácido silícico coloidal, ácidos grasos de sacarosa, aceites hidrogenados y lubricantes similares; óxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro, β-caroteno, óxido de titanio, colorantes alimentarios (por ejemplo Food Blue nº 1), clorofila cúprica, riboflavina y colorantes similares; ácido ascórbico, aspartamo, hoja de Hydrangea dulce, cloruro sódico y correctores similares.

La forma de la preparación oral de la presente invención es una preparación sólida, y pueden seleccionarse gránulos sutiles, gránulos, polvos, comprimidos (incluyendo comprimidos desnudos y comprimidos recubiertos), cápsulas, píldoras y otras formas, según se desee. Entre ellas, para potenciar adicionalmente los efectos de la presente invención, resultan preferidas las preparaciones granulares, tales como gránulos sutiles y los gránulos, y en particular las preparaciones granulares producidas mediante granulado por extrusión.

En el caso de que la preparación oral de la presente invención sea una preparación granulada, el diámetro de partícula medio de la preparación es, por ejemplo, de habitualmente 1.400 µm o inferior, preferentemente de entre 50 y 1.200 µm, y más preferentemente de entre 100 y 1.000 µm. En el caso de que la preparación granulada presente dicho diámetro de partícula, la preparación granulada permite el diagnóstico de la capacidad metabólica de las pirimidinas con mayor precisión. El diámetro de partícula de la preparación puede medirse utilizando un método de tamiz vibratorio (concretamente utilizando un aparato de medición Robot Shifter RPS-95 (Seishin Enterprise Co., Ltd.) a un nivel de vibración de 5, un tiempo de desplazamiento de 5 minutos y un intervalo de los pulsos de 1 segundo).

Tras administrar la preparación oral de la presente invención, la capacidad metabólica de pirimidinas, es decir, la existencia o grado de un trastorno metabólico de las pirimidinas, la tasa metabólica de pirimidinas en un sujeto, puede evaluarse mediante la medición del comportamiento de excreción del producto metabólico isotópicamente marcado excretado del cuerpo. Por lo tanto, la preparación oral de la presente invención puede utilizarse a modo de preparación para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas. Además, tal como se describe posteriormente en la presente memoria, debido a que también puede evaluarse la capacidad de vaciado gástrico basándose en los resultados de la evaluación de la capacidad metabólica de las pirimidinas, y concretamente los resultados de las mediciones de tasa metabólica de las pirimidinas, la preparación oral de la presente invención también puede utilizarse como preparación para determinar la capacidad de vaciado gástrico. Las formas de realización de la preparación para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas y la preparación para determinar la capacidad de vaciado gástrico se describen específicamente a continuación.

Preparación para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas

Debido a que la preparación oral de la presente invención puede utilizarse para determinar la capacidad metabólica de pirimidinas con respecto a la existencia o grado de un trastorno metabólico de las pirimidinas, la preparación resulta útil para la detección, medición y diagnóstico de un trastorno metabólico de las pirimidinas. Las condiciones específicas de un método para utilizar la preparación oral de la presente invención a modo de preparación para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas son las siguientes.

En el caso de que la preparación oral de la presente invención se administre en un sujeto con capacidad metabólica de pirimidinas normal, en el que la serie de enzimas metabolizantes de pirimidinas (DPD, DPHasa y β-UPasa) funcionan normalmente en el cuerpo vivo (en adelante en ocasiones denominado "sujeto sano"), el compuesto pirimidina contenido como Componente (a) en la preparación resulta degradado metabólicamente en productos metabólicos tales como β-alanina, F-β-alanina, ácido β-aminoisobutírico, NH_3, CO_2, etc., tal como se muestra en la figura 1.

El producto metabólico final CO_2 así formado por el metabolismo se excreta en el aire exhalado, la β-alanina, la F-β-alanina o el ácido β-aminoisobutírico son excretados principalmente en la orina. De los productos metabólicos finales excretados de esta manera, por lo menos uno de entre CO_2 y un producto metabólico final seleccionado de entre β-alanina, F-β-alanina y ácido β-aminoisobutírico se marca con un isótopo, dependiendo del sitio marcado isotópicamente del compuesto pirimidina y/o del metabolito del mismo utilizado como Componente (a). Dicho marcaje isotópico se utiliza como índice para medir el comportamiento de excreción (el comportamiento de la cantidad excretada o de la tasa de excreción durante el tiempo) de dichos productos metabólicos finales utilizando, a modo de muestra de ensayo, aire exhalado en el caso de que se marque el CO_2, o de la orina en el caso de que se marque la β-alanina, la F-β-alanina, el ácido β-aminoisobutírico o el amonio.

La capacidad metabólica de pirimidinas del sujeto puede determinarse a partir del comportamiento de excreción medido de esta manera (el comportamiento de la cantidad de excreción o de la tasa de excreción durante el tiempo) del producto metabólico isotópicamente marcado.

En el caso de que se utilice la preparación oral de la presente invención para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas, la dosis de la preparación oral de la presente invención preferentemente es una cantidad correspondiente a entre 1 y 2.000 mg, y preferentemente a entre 10 y 300 mg de Componente (a).

Al utilizar la preparación oral de la presente invención para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas, resulta preferible utilizar como Componente (a) un compuesto pirimidina y/o un metabolito del mismo que provoca que el CO_2 marcado isotópicamente sea excretado en el aire exhalado como resultado del metabolismo. Utilizando dicha preparación, puede determinarse la capacidad metabólica de las pirimidinas de un sujeto a partir del comportamiento de excreción (el comportamiento de la cantidad excretada y de la tasa de excreción durante el tiempo) del CO_2 marcado isotópicamente que puede encontrarse mediante la administración de la preparación en el sujeto y la medición del CO_2 isotópicamente marcado que ha sido excretado en el aire exhalado por el sujeto.

En el caso de que la preparación contenga, como principio activo, un compuesto pirimidina que forme un compuesto marcado isotópicamente diferente del CO_2 marcado isotópicamente, tal como β-alanina, fluoro-β-alanina o ácido β-aminoisobutírico, se utiliza, a modo de muestra de ensayo, excremento, tal como orina o sudor, en lugar de aire exhalado.

En el caso de que se utilice aire exhalado como muestra de ensayo, el método para medir CO_2 marcado isotópicamente contenido en el aire exhalado varía dependiendo de si el isótopo utilizado es radioactivo o no radioactivo. Pueden utilizarse métodos analíticos convencionales, incluyendo un método de recuento por centelleo líquido, espectrometría de masas, espectrometría de infrarrojos, espectrometría de emisión, espectrometría de resonancia magnética. Desde el punto de vista de la precisión de las mediciones, resultan preferibles la espectrometría de infrarrojos y la espectrometría de masas. En el caso de que se utilicen excrementos tales como orina o sudor como muestra de ensayo, el compuesto pirimidina marcado isotópicamente (o un metabolito pirimidina marcado isotópicamente), intermediarios metabólicos marcados isotópicamente y productos metabólicos marcados isotópicamente contenidos en la muestra de ensayo pueden separarse simultáneamente y analizarse concurrentemente mediante la utilización combinada de técnicas de separación, tales como la cromatografía líquida o la cromatografía de gases. De esta manera, el comportamiento de excreción de los metabolitos marcados isotópicamente puede medirse selectivamente.

La capacidad metabólica de pirimidinas en un sujeto puede evaluarse mediante, por ejemplo, la comparación entre el comportamiento de excreción (el comportamiento de la cantidad excretada o de la tasa de excreción durante el tiempo) de un producto metabólico marcado isotópicamente en el sujeto, que se mide tal como se ha indicado anteriormente, con el comportamiento de excreción del producto metabólico marcado isotópicamente en un sujeto sano que presenta una capacidad metabólica de pirimidinas normal, que se mide de la misma manera. Concretamente, al medir el CO_2 marcado isotópicamente excretado en el aire exhalado en forma de un producto metabólico marcado isotópicamente, la cantidad de gas CO_2 marcado isotópicamente en un tiempo predeterminado tras la administración de la preparación oral, el valor de Δ (‰) de gas dióxido de carbono (diferencia entre las proporciones de concentraciones de $^{13}CO_2/^{12}CO_2$ marcados isotópicamente entre las muestras de aire exhalado recogidas antes y después de la administración de la preparación oral) o la tasa inicial de excreción de gas CO_2 marcado isotópicamente en el aire exhalado, puede utilizarse como índice del comportamiento de excreción del producto metabólico marcado isotópicamente. Por ejemplo, utilizando el valor de Δ (‰) de gas dióxido de carbono o la tasa inicial en un sujeto sano como estándar, se diagnostica que un sujeto que presenta un valor de Δ (‰) de gas dióxido de carbono inferior o una tasa inicial inferior presenta una capacidad metabólica de pirimidinas reducida.

Además, en lugar de, o adicionalmente al comportamiento de excreción de un producto metabólico marcado isotópicamente, puede compararse el área bajo la curva (AUC), la tasa de excreción (especialmente la tasa inicial de excreción), la concentración de excreción máxima (C_{max}) o parámetro similar, preferentemente un parámetro farmacocinético, en un sujeto de ensayo, puede compararse con el parámetro correspondiente en un sujeto sano.

La deficiencia o existencia de un enzima metabolizador de pirimidinas (por lo menos uno de entre DPD, DHPasa y β-UPasa) puede determinarse basándose en la existencia o no existencia de la excreción del producto metabólico marcado isotópicamente, sin comparación con el comportamiento de excreción de un sujeto sano. La existencia de una reducción o incremento de la capacidad metabólica de pirimidinas (trastorno metabolito de pirimidinas) y el grado de la misma (grado del trastorno) puede determinarse comparando el comportamiento de excreción en el sujeto o un parámetro obtenido a partir del mismo, con el comportamiento de excreción o parámetro correspondiente en un sujeto sano.

Preparación para determinar la capacidad de vaciado gástrico

Al utilizar la preparación oral de la presente invención para determinar la capacidad de vaciado gástrico, resulta preferido utilizar como Componente (a) un compuesto pirimidina y/o un metabolito del mismo que provoque que el CO_2 marcado isotópicamente resulte excretado en el aire exhalado como resultado del metabolismo.

Tras ser ingerido oralmente por un sujeto, la preparación oral de la presente invención accede al estómago y resulta finalmente descargada a través del píloro mediante la contracción-relajación y peristaltismo del estómago. Tras ser

descargado del píloro, el Componente (a) resulta rápidamente absorbido en el duodeno y partes inferiores del tacto gastrointestinal (duodeno, yeyuno, íleo, etc.), resulta metabolizado y resulta excretado en aire exhalado en forma de gas CO_2 marcado isotópicamente. El Componente (a) utilizado en la preparación oral de la presente invención resulta poco o nada absorbido en el estómago, pero tras ser descargado del estómago, el componente resulta rápidamente absorbido, metabolizado y excretado en el aire exhalado en forma de gas CO_2 marcado isotópicamente. Por lo tanto, el comportamiento de excreción del gas CO_2 marcado isotópicamente en el aire exhalado (expresado como, por ejemplo, una proporción de gas CO_2 marcado isotópicamente respecto al $^{12}CO_2$ excretado en el aire exhalado (CO_2 marcado isotópicamente/$^{12}CO_2$) depende de la tasa de vaciado gástrico (tiempo de vaciado gástrico) del Componente (a) contenido en la preparación oral de la presente invención.

La dosis de la preparación oral de la presente invención puede ser la misma que en el caso de que la preparación de la presente invención se utilice para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas.

Puede medirse el CO_2 marcado isotópicamente contenido en el aire exhalado utilizando el mismo método que en el caso en el que se utiliza la preparación oral de la presente invención para determinar la capacidad metabólica de las pirimidinas.

La capacidad de vaciado gástrico de un sujeto puede evaluarse utilizando, a modo de índice de la capacidad de vaciado gástrico, la cantidad de gas CO_2 marcado isotópicamente observada en un tiempo predeterminado después de la administración de la preparación oral, el valor de Δ (‰) de gas dióxido de carbono (diferencia entre la proporción de concentraciones de CO_2 marcado isotópicamente/$^{12}CO_2$ en muestras de aire exhalado recogidas antes y después de la administración de la preparación oral) o la tasa inicial de excreción de gas CO_2 marcado isotópicamente. Por ejemplo, utilizando el valor de Δ (‰) del gas dióxido de carbono o la tasa inicial en un sujeto sano a modo de estándar, un sujeto que presente un valor de Δ (‰) de gas dióxido de carbono o una tasa inicial inferiores puede diagnosticarse que presenta una capacidad de vaciado gástrico reducida.

La preparación oral de la presente invención puede administrarse individualmente, o puede administrarse simultáneamente o inmediatamente antes o después de la ingestión de una comida de prueba. Preferentemente, la composición determinante de la capacidad de vaciado gástrico de la presente invención se administra inmediatamente después de la ingestión de una comida de prueba. La comida de prueba no altera los efectos de la determinación de la capacidad de vaciado gástrico utilizando la preparación de la presente invención y puede ser un alimento sólido, fluido o líquido.

La causa principal de la dispepsia (síndrome no ulceroso del tracto gastrointestinal superior) es un trastorno de la motilidad gastrointestinal, y en particular una reducción de la capacidad de vaciado gástrico. Por lo tanto, la preparación oral de la presente invención puede utilizarse efectivamente como preparación para un ensayo diagnóstico para la dispepsia, y en particular de la dispepsia causada principalmente por una capacidad de vaciado gástrico insuficiente (por ejemplo una dispepsia de tipo dismotilidad).

Además, la utilización de la preparación oral de la presente invención para determinar la capacidad de vaciado gástrico permite determinar la eficacia o los efectos terapéuticos sobre sujetos individuales, de fármacos gastrointestinales, y en particular de fármacos asociados a funciones motoras gastrointestinales. Concretamente, la determinación puede llevarse a cabo mediante la medición de la capacidad de vaciado gástrico utilizando la preparación oral de la presente invención antes y después de la administración de un fármaco gastrointestinal, y en particular un fármaco asociado a la función de movilidad gástrica, y comparar las dos mediciones. Esto evalúa la eficacia del fármaco mismo. Además, debido a que los efectos terapéuticos de un fármaco sobre sujetos individuales también puede ser evaluada, la preparación oral también puede utilizarse para seleccionar los fármacos que resultan adecuados para sujetos individuales. Los ejemplos de fármacos asociados a las funciones motoras gastrointestinales comprenden fármacos que controlan la peristaltismo del estómago mediante potenciación o supresión, tales como agentes que mejoran la función motora gastrointestinal, potenciadores de la función motora gastrointestinal y activadores de la función motora gastrointestinal (concretamente, agonistas de la acetilcolina, antagonistas de receptores de la dopamina, antagonistas del receptor de la dopamina D_2, agonistas de receptores de la serotonina, agonistas de opiáceos y medicinas chinas (Liu Jun Zi Tang, Ban Xia Xie Xin Tang y An Zhong San) y supresores de la función motora gastrointestinal (fármacos anticolinérgicos, antagonistas del receptor muscarínico, etc.). Dicha determinación también puede llevarse a cabo en un paciente dispéptico, y en particular en un paciente con dispepsia causada principalmente por funciones motoras gástricas insuficientes (un pacientes con dispepsia de tipo dismotilidad), a modo de sujeto de ensayo. En este caso, pueden determinarse los efectos farmacoterapéuticos sobre pacientes individuales de dispepsia, permitiendo de esta manera seleccionar un fármaco adecuado asociado a funciones motoras gastrointestinales (un agente de mejora de la función motora gastrointestinal, un potenciador de la función motora gastrointestinal o un activador de la función motora gastrointestinal, tal como se ha indicado anteriormente).

Ejemplos

A continuación se describe la presente invención haciendo referencia a los ejemplos y los ejemplos de ensayo, que muestran los ejemplos de producción y las evaluaciones de las propiedades de las preparaciones.

<Ejemplos de producción de preparaciones>

Ejemplo 1

Se mezclaron veinte gramos de uracilo-^{13}C y 380 g de D-manitol (Mannit, un producto de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), se introdujeron en un molino de muestras (KIIWG-1F, un producto de Fuji Paudal Co., Ltd.) y se mezclaron y se pulverizaron (condiciones de pulverización: velocidad del rotor de pulverización de 12.800 rpm y velocidad del motor de alimentación de muestras de aproximadamente 10 rpm, utilizando un tamiz con orificios perforados de 1 mm de diámetro) con el fin de preparar un material en polvo. Se introdujo en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, un producto de Okada Seiko Co., Ltd.) una cantidad de 200 g del material en polvo obtenido y se añadieron 20 g de agua purificada, seguido del amasado. Los polvos húmedos resultantes se extruyeron por un granulador de extrusión (Dome Gran DG-L, un producto de Fuji Paudal Co., Ltd.) provisto de una matriz abovedada con orificios de 1 mm de diámetro, y se secaron utilizando un secador de chorro de aire (SPHH-200, un producto de Espec Corp.) a 60ºC. Entre las partículas de la preparación seca, las que atravesaban un tamiz de tamaño de malla de 1.400 µm y que no atravesaban un tamiz de tamaño de malla de 355 µm, se obtuvieron en forma de una preparación granulada que contenía 5% en peso de uracilo-^{13}C.

El diámetro de partícula de la preparación granulada obtenida de esta manera que contenía 5% en peso de uracilo-^{13}C se midió mediante un método de tamiz vibratorio (concretamente, utilizando un aparato de medición Robot Shifter RPS-85 (un producto de Seishin Enterprise Co., Ltd.) a un nivel de vibración de 5, un tiempo de desplazamiento de 5 minutos y un intervalo de pulsos de 1 segundo). La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1

Diámetro de partícula	Proporción (% en peso)
1.400 µm o superior	2,09
No inferior a 1.000 µm e inferior a 1.400 µm	7,29
No inferior a 850 µm e inferior a 1.000 µm	22,07
No inferior a 710 µm e inferior a 850 µm	59,04
No inferior a 500 µm e inferior a 710 µm	8,99
No inferior a 355 µm e inferior a 500 µm	0,09
No inferior a 250 µm e inferior a 355 µm	0,00
No inferior a 150 µm e inferior a 250 µm	0,09
Inferior a 150 µm	0,34
Total	100,0

Ejemplo comparativo 1

Se introdujeron diez gramos de uracilo-^{13}C y 190 gramos de D-manitol (Mannit, un producto de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, un producto de Okada Seiko Co., Ltd.) y se mezclaron, y después, sin pulverización, se añadieron 20 g de agua purificada, seguido del amasado. A continuación, se llevó a cabo la granulación, secado y regulación del tamaño de partícula mediante tamizado, bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, con el fin de obtener una preparación granulada que contuviese 5% en peso de uracilo-^{13}C. El diámetro de partícula de la preparación granulada así obtenida que contenía 5% en peso de uracilo-^{13}C se midió utilizando el mismo método que en el Ejemplo 1. La Tabla 2 muestra los resultados.

Tabla 2

Diámetro de partícula	Proporción (% en peso)
1.400 µm o superior	1,24
No inferior a 1.000 µm e inferior a 1.400 µm	5,80
No inferior a 850 µm e inferior a 1.000 µm	30,39
No inferior a 710 µm e inferior a 850 µm	6,01
No inferior a 500 µm e inferior a 710 µm	0,20
No inferior a 355 µm e inferior a 500 µm	0,10
No inferior a 250 µm e inferior a 355 µm	0,20
No inferior a 150 µm e inferior a 250 µm	1,19
Inferior a 150 µm	0,34
Total	100,0

Ejemplo 2

Se mezclaron veinte gramos de uracilo-^{13}C y 180 g de D-manitol (Mannit, un producto de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), se introdujeron en un molino de muestras (KIIWG-1F, un producto de Fuji Paudal Co., Ltd.) y se mezclaron y

se pulverizaron (a una velocidad del rotor de pulverización de 12.800 rpm y a una velocidad del motor de alimentación de muestras de aproximadamente 10 rpm, utilizando un tamiz con orificios perforados de 1 mm de diámetro), con el fin de preparar un material en polvo. Se introdujo en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, un producto de Okada Seiko Co., Ltd.) una cantidad de 144 g del material en polvo obtenido y se añadieron 14,4 g de agua purificada, seguido del amasado. Los polvos húmedos resultantes se extruyeron a través de un granulador de extrusión (Dome Gran DG-L, un producto de Fuji Paudal Co., Ltd.) dotado de una matriz abovedada con orificios de 1 mm de diámetro, y se secaron utilizando un secador de chorro de aire (SPHH-201, un producto de Espec Corp.) a 60ºC. Entre las partículas de la preparación seca, las que atravesaban un tamiz que presentaba un tamaño de malla de 1.400 µm y que no atravesaban un tamiz que presentaba una malla de 355 µm se obtuvieron en forma de preparación granulada que contenía 10% en peso de uracilo-13C.

Ejemplo comparativo 2

Se mezclaron uniformemente veinte gramos de uracilo-^{13}C y 180 g de D-manitol (Mannit, un producto de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) y se introdujeron en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, un producto de Okada Seiko Co., Ltd.). Se añadieron veinte gramos de agua purificada, seguido del amasado. A continuación, se llevó a cabo la granulación, secado y regulación del tamaño de partícula mediante tamizado, bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 2, con el fin de obtener una preparación granulada que contuviese 10% en peso de uracilo-^{13}C.

Ejemplo comparativo 3 (comprimidos)

Se introdujeron en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, un producto de Okada Seiko Co., Ltd.) cien gramos de uracilo-^{13}C, 60 g de lactosa (un producto de H.M.S.), 25 g de almidón de maíz (un producto de Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.), 10 g de celulosa cristalina (Ceolus PH301, un producto de Asahi Kasei Co.) y 4 g de hidroxipropilcelulosa (polvos finos HPC-L, un producto de Nippon Soda Co., Ltd.) y se mezclaron. A continuación, se añadieron cuarenta gramos de agua purificada, seguido del amasado. Seguidamente, los polvos amasados resultantes se granularon utilizando un molino de alta velocidad (ND-02, un producto de Okada Seiko Co., Ltd.) provisto de un tamiz con orificios perforados de 3 mm de diámetro, y se secaron utilizando un secador de chorro de aire (SPHH-200, un producto de Espec Corp.) a 70ºC. Los gránulos secos se tamizaron a través de un tamiz de nº 16 para la regulación del tamaño de partícula y se añadió 1 g de estearato de magnesio (un producto de Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) a 199 g de gránulos tras la regulación del tamaño de partícula, con el fin de obtener gránulos para los comprimidos. Los gránulos se comprimieron para formar comprimidos, de 200 mg cada uno, utilizando una compresora de punzón único (nº 2B, un producto de Kikusui Seisakusho Ltd.) provista de punzones y matrices con un diámetro de 8 mm y de esquinas redondeadas.

Ejemplo 3

Se mezclaron uniformemente veinte gramos de uracilo-^{13}C y 180 g de D-manitol (Mannit, un producto de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), se introdujeron en un molino de muestras (SAM, un producto de Nara Machinery Co., Ltd.) y se mezclaron y pulverizaron (forma de las cuchillas trituradoras: tipo tornillo; velocidad del rotor: 4.000 rpm; tamiz: con orificios perforados de 3 mm de diámetro), con el fin de obtener una preparación de polvos.

Ejemplo comparativo 4

Se tamizaron veinte gramos de uracilo-^{13}C a través de un tamiz nº 30 para preparar una preparación en polvo.

Ejemplo comparativo 5

Se introdujeron doscientos gramos de uracilo-^{13}C en un molino de muestras (SAM, un producto de Nara Machinery Co., Ltd.) y se pulverizaron bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 13, con el fin de obtener una preparación de polvos.

<Evaluación de las propiedades de las preparaciones>

Ejemplo de ensayo 1: Medición de la distribución de tamaños de partícula

Se midió la distribución de los tamaños de partícula de las preparaciones de polvos del Ejemplo 3 y de los ejemplos comparativos 4 y 5 utilizando un aparato de medición de distribuciones de tamaños de partícula (LDSA-1500A, un producto de Tohnichi Computer) bajo las condiciones siguientes: una distancia focal de 100 mm, un número de procesos promediados de 10, un intervalo de cálculo de promedio de 5 milisegundos y una presión del aire de 0,4 MPa. A partir de la distribución de tamaños de partícula medida, se calculó el diámetro de partícula en el 10% (D10%), el diámetro de partícula en el 50% (D50%) y el diámetro de partícula en el 90% (D90%). La Tabla 3 representa los resultados.

Tabla 3

	D10% (µm)	D50% (µm)	D90% (µm)
Ej. 3	5,74	14,95	56,58
Ej. comp. 4	6,46	75,58	235,00
Ej. comp. 5	6,01	52,60	260,57

Tal como se muestra en la Tabla 3, en la preparación de polvos del Ejemplo comparativo 4, que se obtuvo mediante tamizado del uracilo-^{13}C solo, y en la preparación de los polvos del Ejemplo comparativo 5, que se obtuvo mediante pulverización de uracilo-^{13}C solo, no se redujo el diámetro de partícula, indicando un efecto de pulverización insuficiente, mientras que en la preparación de polvos del Ejemplo 3, que se obtuvo mediante mezcla y pulverización, se redujo el diámetro de partícula, demostrando un efecto de pulverización suficiente.

Ejemplo de ensayo 2: Evaluación de la solubilidad de las preparaciones

Se añadieron cien mililitros de agua corriente a cada vaso de 200 ml, a temperatura ambiente. A continuación, bajo agitación con un agitador magnético (RCN-7D, un producto de EYELA) a 200 rpm, se añadieron 2.000 mg de cada una de las preparaciones granuladas del Ejemplo 1 y ejemplo comparativo 1, a cada uno de los vasos, y se midió el tiempo necesario para la disolución de las preparaciones mediante inspección visual. Además, tres minutos después de la adición de las preparaciones granuladas, se evaluaron visualmente las cantidades de residuos no disueltos de las preparaciones.

La Tabla 4 representa los resultados. Tal como se pone de manifiesto a partir de los resultados, la preparación del Ejemplo comparativo 1 tardó más tiempo en disolverse, y quedó una gran cantidad de la preparación sin disolver, mientras que la preparación del Ejemplo 1 se disolvió en un tiempo reducido, y únicamente una cantidad reducida de la preparación permaneció sin disolver.

Tabla 4

	Tiempo hasta la disolución	Residuo no disuelto
Ej. 1	1 minuto 10 segundos	Cantidad muy reducida
Ej. comp. 1	3 minutos o más	Gran cantidad

Ejemplo de ensayo 3: Evaluación de la solubilidad de las preparaciones

Seis comprimidos obtenidos en el ejemplo comparativo 3 se sometieron a un ensayo de desintegración según la Farmacopea Japonesa, 14ª edición, Procedimientos de ensayo generales, Ensayo de desintegración. Como resultado, todos los comprimidos presentaron un tiempo de desintegración de 15 minutos o superior.

Ejemplo de ensayo 4: Evaluación de la precisión diagnóstica del trastorno de la capacidad metabólica de las piridinas

Tras administrar por vía oral las preparaciones del Ejemplo 2 y del Ejemplo comparativo 2 en tres sujetos sanos (sujetos A, B y C), se recogió aire exhalado de los sujetos durante el tiempo y se midió la concentración de gas dióxido de carbono-^{13}C en el aire exhalado utilizando un analizador GC-MS (ABCA-G, un producto de Europa Scientific).

La figura 2 representa el cambio de la concentración de gas dióxido de carbono-^{13}C en el aire exhalado tras la administración de la preparación del Ejemplo 2, y la figura 3 muestra el cambio de la concentración de gas dióxido de carbono-^{13}C tras la administración de la preparación del ejemplo comparativo 2. En las figuras 2 y 3, la ordenada indica los valores de Δ^{13}C (‰), que son diferencias entre el valor de δ^{13}C (‰) (proporción de concentraciones $^{13}CO_2/^{12}CO_2$) del aire exhalado recogido antes de la administración de la preparación para determinar la capacidad metabólica de pirimidinas, y los valores de δ^{13}C (‰) del aire exhalado recogido en diversos periodos de tiempo después de la administración de la preparación. La abscisa indica los periodos (minutos) en los que se recogió el aire exhalado tras la administración de la preparación. Al administrar la preparación del Ejemplo comparativo 2, el cambio de concentración de gas dióxido de carbono-^{13}C fue pequeño en uno de los tres sujetos, mostrando variación entre los sujetos (ver la figura 3). En contraste, al administrar la preparación del Ejemplo 2 a los mismos tres sujetos, los cambios de concentración de gas dióxido de carbono-^{13}C en los sujetos fueron similares entre sí, mostrando una variación pequeña entre individuos. Estos resultados demuestran que un trastorno de la capacidad metabólica de las piridinas puede diagnosticarse rápidamente, con elevada precisión, y con sólo variaciones pequeñas entre individuos, mediante la administración de la preparación del Ejemplo 2, diagnosticando el trastorno de la capacidad metabólica de las piridinas mediante la utilización, a modo de índice, de la concentración de gas dióxido de carbono-^{13}C en el aire exhalado recogido 20 a 30 minutos después de la administración de la preparación (ver la figura 2).

Ejemplo de ensayo 5: Diagnóstico de la capacidad de vaciado gástrico

La preparación del Ejemplo 1 se administró por vía oral a una dosis correspondiente a 100 mg de uracilo-^{13}C en la posición 2, en pacientes humanos (20 casos) que se sospechaba que presentaban gastroparesis postoperatoria, dentro de los 20 días posteriores a la realización de operaciones de extracción del estómago. Se recogió aire exhalado por los pacientes 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después de la administración y se midieron las concentraciones de $^{13}CO_2$ de las muestras de aire exhalado obtenidas, conjuntamente con aquéllas de muestras de aire exhalado (pre)recogidas de la misma manera antes de la administración, mediante GC/MS. A continuación, se calculó la magnitud del cambio de concentración de $^{13}CO_2$ ($\Delta^{13}C$ (‰)) en el aire exhalado. La figura 4 representa los resultados.

Tal como se representa en la figura 4, el ensayo de aire exhalado con la preparación de la presente invención pudo clasificar los pacientes humanos (20 casos) en los que presenta una capacidad de vaciado gástrico normal (tipo normal: línea continua), los que presentan una capacidad de vaciado gástrico reducido (tipo vaciado gástrico retrasado: línea discontinua) y los que presentan una capacidad de vaciado gástrico insuficiente (tipo insuficiente: línea de puntos). Al medir las concentraciones plasmáticas de uracilo-^{13}C en posición 2 de estos pacientes 20 minutos después de la administración de la preparación, se observó una reducción de la concentración plasmática de uracilo-^{13}C en posición 2 según la capacidad de vaciado gástrico de los pacientes con capacidad de vaciado gástrico reducida (vaciado gástrico retrasado) y de los pacientes con insuficiencia de capacidad de vaciado gástrico. Esto demuestra que el ensayo de aire exhalado con la preparación oral de la presente invención refleja de manera efectiva la capacidad de vaciado gástrico.

REIVINDICACIONES

1. Preparación oral sólida producida utilizando un material en polvo obtenido mediante la mezcla y la pulverización de (a) un compuesto seleccionado de entre uracilo, timina, un haluro de uracilo, un haluro de timina, citosina, uridina, ácido uridílico, 5-metilcitosina, timidina, ácido timidílico, tegafur, carmofur, doxifluridina, dihidrouracilo, dihidrotimina, un haluro de dihidrouracilo, ácido β-ureidopropiónico, ácido β-ureidoisobutírico, un haluro de ácido β-ureidopropiónico, y un haluro de ácido β-ureidoisobutírico, en el que por lo menos uno de los átomos de carbono, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno se marca con un isótopo, y (b) un sacárido y/o un alcohol de sacárido.

2. Preparación oral según la reivindicación 1, en la que el diámetro de partícula en el 50% del volumen integrado del material en polvo es de 40 µm o inferior.

3. Preparación oral según la reivindicación 1, que contiene el componente (a) en una proporción de 5% a 20% en peso.

4. Preparación oral según la reivindicación 1, en la que el componente (a) es el uracilo marcado isotópicamente.

5. Preparación oral según la reivindicación 1, en la que el componente (b) es el manitol.

6. Preparación oral según la reivindicación 1, en la que el componente (a) es el uracilo marcado isotópicamente y el componente (b) es el manitol.

7. Preparación oral según la reivindicación 1, que es una preparación granulada.

8. Preparación oral según la reivindicación 7, que se produce mediante granulación por extrusión del material en polvo.

9. Preparación oral según la reivindicación 7, en la que la preparación granulada presenta un diámetro de partícula medio de 1.400 µm o inferior.

10. Procedimiento para la producción de una preparación oral sólida, que comprende las etapas que consisten en:

(1) producir un material en polvo mediante la mezcla y la pulverización de (a) un compuesto seleccionado de entre uracilo, timina, un haluro de uracilo, un haluro de timina, citosina, uridina, ácido uridílico, 5-metilcitosina, timidina, ácido timidílico, tegafur, carmofur, doxifluridina, dihidrouracilo, dihidrotimina, un haluro de dihidrouracilo, ácido β-ureidopropiónico, ácido β-ureidoisobutírico, un haluro de ácido β-ureidopropiónico y un haluro de ácido β-ureidoisobutírico, en el que por lo menos uno de los átomos de carbono, átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno es marcado con un isótopo, y (b) un sacárido y/o un alcohol de sacárido; y

(2) formular el material en polvo producido en la etapa (1) en una preparación oral sólida.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el diámetro de partícula en 50% del volumen integrado del material en polvo producido en la etapa (1) es de 40 µm o inferior.

12. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la preparación oral contiene el componente (a) en una proporción de 5% a 20% en peso.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el componente (a) es el uracilo marcado isotópicamente.

14. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el componente (b) es el manitol.

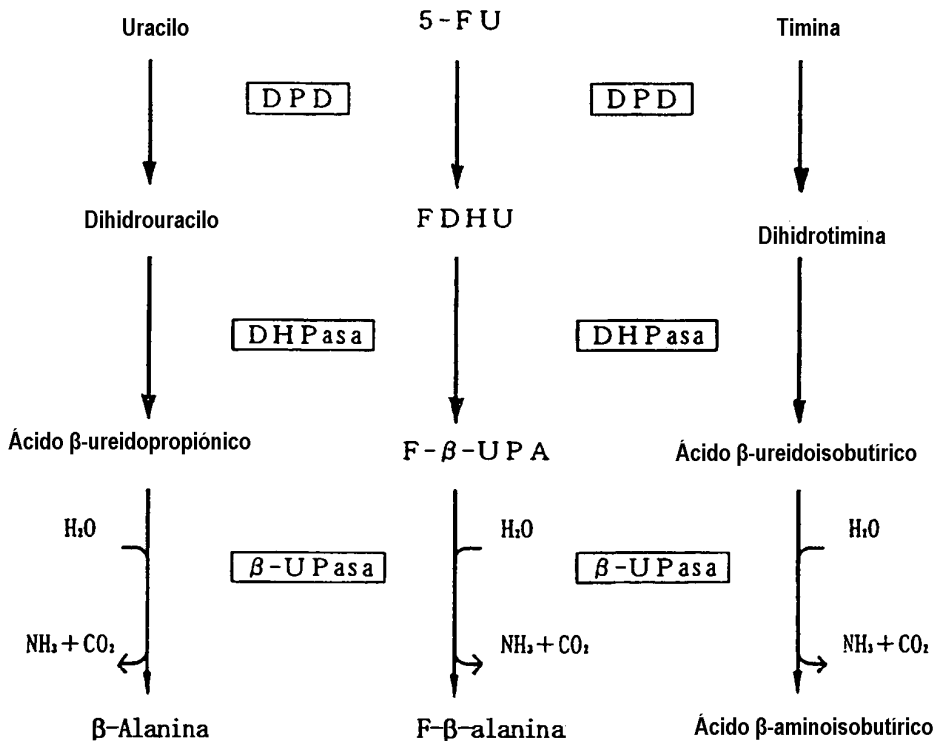
15. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el componente (a) es el uracilo marcado isotópicamente y el componente (b) es el manitol.

16. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la preparación oral presenta una forma granulada.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la etapa (2) es una etapa de formulación del material en polvo obtenido en la etapa (1) en una preparación mediante granulación por extrusión.

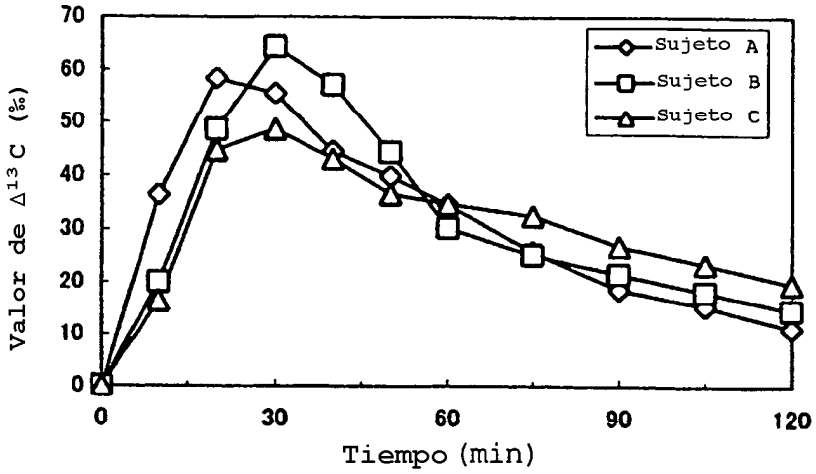
18. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la preparación granulada presenta un diámetro de partícula medio de 1.400 µm o inferior.

[Figura 1]

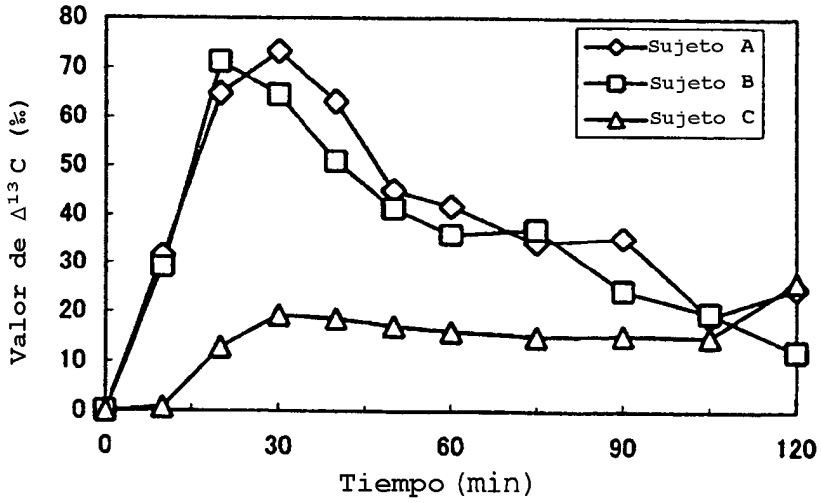


5-FU	:	5-Fluorouracilo
FDHU	:	Fluorodihidrouracilo
F-β-UPA	:	Ácido fluoro-β-ureidopropionico
F-β-alanina	:	Fluoro-β-alanina
DPD	:	Dihidropirimidina deshidrogenasa
DHPasa	:	Dihidropirimidinasa
β-UPasa	:	β-Ureidopropionasa

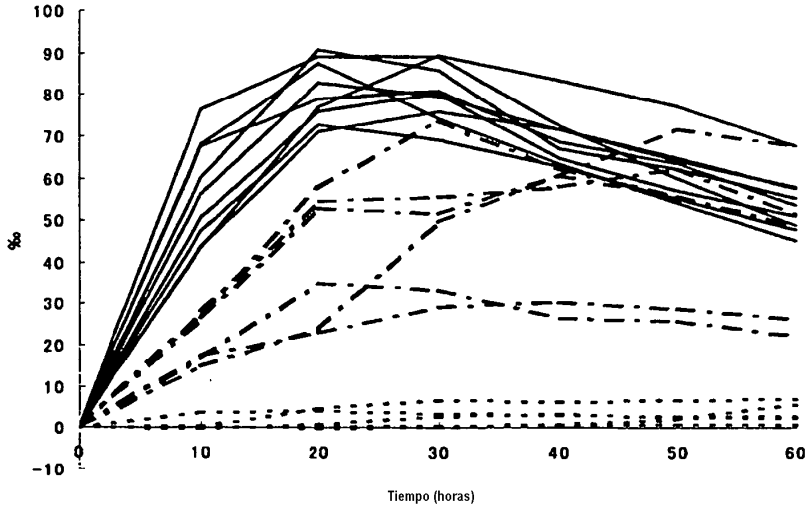
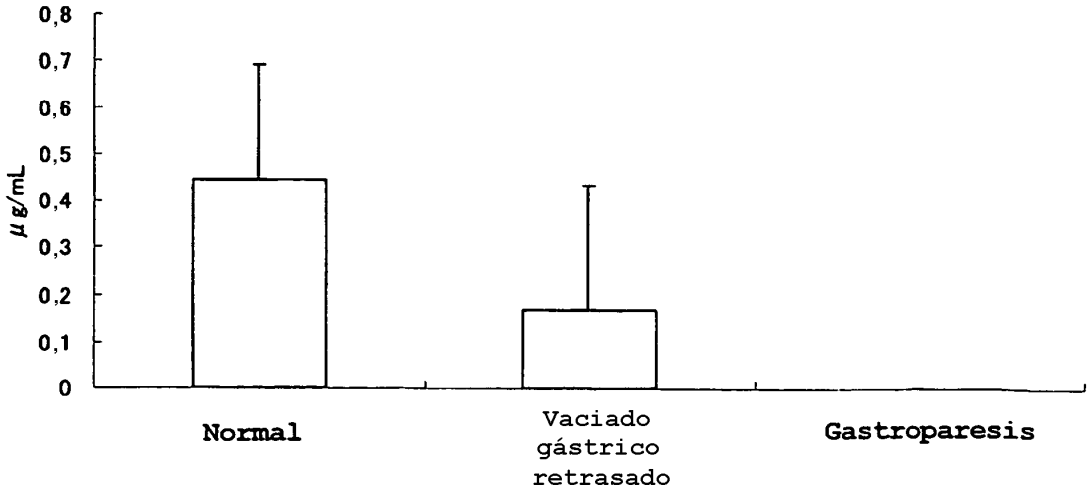
[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]



[Figura 5]