(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 388 609**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/198	(2006.01)	***C07H 19/10***	(2006.01)
A61K 31/7068	(2006.01)	***C07H 19/20***	(2006.01)
A61K 31/7072	(2006.01)	***A23L 1/229***	(2006.01)
A61K 31/7076	(2006.01)	***A61K 31/7088***	(2006.01)
A61K 31/708	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61P 1/14	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
A23L 1/30	(2006.01)		
A23L 1/305	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05785845 .8**

(96) Fecha de presentación: **16.09.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1806134**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

(54) Título: **Agente y alimento para prevenir y/o mejorar los trastornos digestivos funcionales**

(30) Prioridad:
17.09.2004 JP 2004271884

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2012

(73) Titular/es:
AJINOMOTO CO., INC.
15-1 KYOBASHI 1-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8315, JP

(72) Inventor/es:
UNEYAMA, Hisayuki;
TANAKA, Tatsuro;
TORII, Kunio y
FUJITA, Shinichi

(74) Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 388 609 T3

DESCRIPCIÓN

Agente y alimento para prevenir y/o mejorar los trastornos digestivos funcionales.

Campo técnico

El presente invento se refiere a un agente para uso en la profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional. Más particularmente, el presente invento se refiere a un agente para uso en la profilaxis o mejora de trastornos gastrointestinales funcionales (FGIDs; del inglés, functional gastrointestinal disorders), particularmente disfunciones gastrointestinales superiores tales como dispepsia funcional (FD; del inglés, functional dyspepsia) (por ejemplo, dolor abdominal, estómago pesado o pirosis), y enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD; del inglés, gastroesophageal reflux disease); un promotor de la función de motilidad gastrointestinal; o un agente para la profilaxis o mejora de la disfagia. El presente invento también se refiere a un alimento para la profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional.

Técnica fundamental

Incluso con el desarrollo del diagnóstico endoscópico, hay muchos casos en que una dolencia con síntomas gastrointestinales superiores tales como dolor abdominal superior, malestar, estómago pesado posprandial, náuseas y vómitos no puede ser totalmente explicada. A dicho estado, en el que se presenta un síntoma gastrointestinal pero no se encuentra una enfermedad orgánica mediante un reconocimiento general que incluye un examen endoscópico y del que no se dispone de hallazgos para elucidar el síntoma, se hace referencia como FD [dispepsia funcional; dispepsia no ulcerosa (NUD; del inglés, non-ulcer dyspepsia); dolencia abdominal superior indefinida]. De acuerdo con la American Gastroenterological Association, la FD se define como una patología en que no se observan enfermedades orgánicas tales como úlcera péptica y síntomas cancerosos, pero en que una dolencia abdominal superior indefinida continúa durante 4 semanas o más con síntomas tales como sensación de plenitud en el abdomen, náuseas/vómitos, dolor abdominal superior, anorexia o movimiento intestinal anormal, basados en la retención de contenidos en el estómago.

Por otro lado, en Japón, se ha determinado que dicho caso es una "dolencia gastrointestinal del abdomen superior asociada con gastritis crónica" al margen de hallazgos orgánicos, y, en situaciones clínicas, se ha diagnosticado convencionalmente como "gastritis" o "gastritis crónica". Actualmente, el subtipo de FD incluye un tipo de síntoma ulceroso, un tipo de dismotilidad gastrointestinal y un tipo inespecífico, que incluyen gastroatonía convencional, dispepsia nerviosa y neurosis gástrica.

Incluso en los casos en que se observa claramente una enfermedad orgánica (esofagitis por reflujo, úlcera péptica, gastritis aguda, cáncer gastrointestinal, enfermedad pancreática/biliar, etc.), también se encuentran dolor abdominal, malestar, estómago pesado posprandial, náuseas-vómitos y similares. En consecuencia, existe la urgente necesidad de la mejora de dicha molesta sensación para asegurar una mejor calidad de vida de los pacientes. Cuando se junta la NUD con una dolencia indefinida en el abdomen inferior, tal como dificultad para defecación, sensación de falta de alivio después de la defecación, dolor abdominal o sensación de plenitud en el abdomen a causa del estreñimiento, se supone que aproximadamente el 30%-50% de la población total de Japón ha experimentado cierta dolencia gastrointestinal indefinida. Se considera que el desarrollo de la dolencia abdominal indefinida está influido por el sexo, la edad, el estrés o el sobrepeso debido a la dieta de tipo occidental, y es una enfermedad que representa a la sociedad moderna junto con las enfermedades relacionadas con el tipo de vida. Aun cuando es una enfermedad tan grave, meramente se sugiere que en la etiología de la dolencia gastrointestinal indefinida están implicadas diversas enfermedades (gastritis crónica, diabetes, sobrepeso, estreñimiento, etc.), y el único mecanismo sugerido de su inicio es una función de motilidad gastrointestinal degradada.

Además, muchos de los pacientes con una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro tal como enfermedad de Parkinson, corea de Huntington o atrofia olivopontocerebelosa, o apoplejía cerebral, también desarrollan disfunción de la motilidad gastrointestinal, y se considera que es necesaria una mejora de la calidad de vida mediante la mejora de la función de motilidad gastrointestinal. Se considera que muchos de estos pacientes no pueden presentar una dolencia indefinida por sí mismos, por ejemplo, a causa de una logopatía o una alteración de la conciencia. Por lo tanto, un tratamiento que elimine una alteración por una sensación tal como una dolencia indefinida, simultáneamente con un tratamiento de la disfunción orgánica, conduce verdaderamente a una mejora de la calidad de vida.

Hasta ahora se han usado antagonistas del receptor 5-HT4 para el tratamiento de la FD. Por ejemplo, la cisaprida y la metoclopramida ejercen una acción hiperanacinésica sobre el estómago y los intestinos y se han utilizado para el tratamiento de los síntomas y demás de la gastritis crónica, la sensación de plenitud en el abdomen, la esofagitis por reflujo, la dolencia abdominal indefinida y el seudoíleo. Sin embargo, la metoclopramida muestra un efecto secundario de síntomas extrapiramidales causados por la acción sobre receptores D2 de dopamina en el sistema nervioso central, y también se ha aclarado que la cisaprida muestra síntomas parkinsonianos. Aunque también se han usado mosaprida, etc., el efecto no es siempre suficiente y aparecen efectos secundarios tales como sensación de plenitud en el abdomen. Aunque se han usado antagonistas de H2 e inhibidores de la bomba de protones para el tratamiento

de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), es necesario un examen periódico ya que no se ha establecido la seguridad de la administración de larga duración. Por lo tanto, es difícil esperar un efecto de tratamiento de estos agentes farmacéuticos existentes mientras se asegura la suficiente seguridad.

Además, se conocen fármacos terapéuticos para la FD y la dolencia gastrointestinal indefinida que acompañan a un trastorno gastrointestinal orgánico, agonistas parciales del receptor 5-HT3, nitroglicerol, fármacos liberadores de óxido nítrico (en lo sucesivo NO) tales como el nitrato, etc. Sin embargo, puesto que los receptores de 5-HT y las proteínas nitrérgicas, que son las dianas de estos agentes farmacéuticos, se distribuyen no sólo en la membrana mucosa gastrointestinal sino también en órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro, los agentes presentan diversas actividades fisiológicas. Para ser específicos, cuando se usa un antagonista de 5-HT3 como un agente antiemético, un agonista inespecífico del receptor 5-HT3 provoca particularmente náuseas y vómitos. También se sabe que la liberación inespecífica de NO en la circulación sistémica provoca presión sanguínea baja. Por lo tanto, es necesario desarrollar un agente farmacéutico seguro y muy eficaz que pueda actuar sobre estas dianas sólo en los órganos gastrointestinales.

Por otra parte, se ha comunicado que la glutamina muestra un efecto de mejora de enfermedades orgánicas gastrointestinales, tales como las úlceras, sin expresar un efecto secundario [M. Elia y P. G. Lunn, Nutrition, julio-agosto de 1997, 13 (7-8): 743-7]. Sin embargo, la glutamina presenta poca solubilidad, es muy inestable en disolución acuosa y carece de conveniencia. En un informe se ha documentado que la adición de glutamato monosódico solo y de tanto ácido glutámico como inosinato sódico a la dieta puede potenciar la secreción gástrica en un modelo experimental de gastritis atrófica, que también es una de las enfermedades orgánicas [L. S. Vasilevskaia et al., Vopr Pitan., mayo-junio de 1993, (3): 29-33; M. V. Rymshina y L. S. Vasilevskaia, Vopr Pitan., 1996, (1): 9-11]. Se ha confirmado que el glutamato monosódico potencia la secreción gástrica en pacientes con gastritis atrófica y que, además, el ácido glutámico y el inosinato sódico presentan potencial para ser promotores de la digestión en pacientes con gastritis atrófica [A. M. Kochetkov, Vopr Pitan., septiembre-diciembre de 1992, (5-6): 19-22; G. K. Shlygin, Klin Med (Mosk), agosto de 1991, 69 (8): 66-70]. Sin embargo, no se ha sugerido aún un efecto de tratamiento del ácido glutámico y el inosinato sódico para la anormalidad sensorial (dolencia indefinida) asociada con NUD y trastornos digestivos.

Además, hay informes sobre diversos intentos para mejorar la función gastrointestinal y aumentar la eficacia del apoyo nutritivo en pacientes con un trastorno orgánico en el tracto gastrointestinal o en pacientes con una función reducida causada por él, mediante la administración entérica de una composición que contiene ácido glutámico con el fin de proteger la membrana mucosa y mejorar la motilidad del tracto gastrointestinal inferior (DE-B-4133366, publicación nº 2003/138476 de solicitud de Patente de EE.UU., EP-B-0318446, JP-A-56-57385, CA-B-2404005, JP-A-48-30583). Sin embargo, en estos casos, se desean el mantenimiento de la barrera gastrointestinal mediante, por ejemplo, la protección de la membrana mucosa, y la mejora de la motilidad del tracto gastrointestinal inferior mediante la adición de ácido glutámico a una composición nutricional tal como aminoácidos y proteínas, y no se sugiere un efecto de tratamiento sobre la FD.

Descripción del invento

Como se mencionó anteriormente, se han utilizado convencionalmente agonistas de 5-HT y agentes liberadores de NO como agentes terapéuticos para la FD. Aunque la serotonina y el NO se distribuyen sistémicamente, se encuentran presentes de forma particularmente abundante en el tracto gastrointestinal. Particularmente, se considera que aproximadamente el 80% de la serotonina está presente en el epitelio mucoso gastrointestinal. Hay abundantes hallazgos relativos a las actividades fisiológicas del NO y la serotonina en el tracto gastrointestinal. Se considera que el NO de la membrana mucosa gastrointestinal se relaciona con una relajación receptiva tras la ingestión de alimentos, una promoción de la secreción de moco, una reparación de la membrana mucosa alterada, una potenciación de la inmunidad gastrointestinal, una esterilización de la luz gastrointestinal, una mejora de la microcirculación mediante un flujo sanguíneo mucoso aumentado y un efecto de antiagregación plaquetaria, y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la función gastrointestinal. Además, la serotonina es una importante sustancia fisiológicamente activa del tracto gastrointestinal, que es responsable de la regulación de la motilidad gastrointestinal y la regulación exocrina gastrointestinal (secreción de ácido gástrico, secreción exocrina pancreática, etc.). Cuando la acción de estas sustancias es artificialmente inhibida, se impide la función gastrointestinal, lo que causa úlceras, sangrías gastrointestinales y motilidad anormal.

Por lo tanto, una dolencia gastrointestinal indefinida puede ser considerada como una advertencia del tracto gastrointestinal, y se supone fácilmente que una dolencia gastrointestinal indefinida puede ser causada por una disfunción gastrointestinal no orgánica, de nivel moderado, que es patológicamente difícil de evaluar, sin mencionar un caso de patología orgánica gastrointestinal. Por lo tanto, se han usado convencionalmente los agonistas de 5-HT que promueven la liberación de serotonina, y los agentes liberadores de NO que promueven el NO. Sin embargo, estos agentes farmacéuticos son problemáticos en términos de efectos secundarios sistémicos y de seguridad, como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, hay una exigencia para el desarrollo de un agente farmacéutico que promueva específicamente la liberación de serotonina y NO en el tracto gastrointestinal y mejore diversos estados asociados con la FD.

El presente invento se ha realizado en esta situación y se dirige a proporcionar un agente farmacéutico o un alimento capaz de la mejora de trastornos gastrointestinales funcionales, particularmente de una disfunción gastrointestinal superior tal como dispepsia funcional o reflujo esofágico, la promoción de la función de motilidad gastrointestinal, y la profilaxis o mejora de la disfagia.

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y hallaron que, cuando se administra a un sujeto una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico, la concentración de NO y serotonina aumenta solamente en el tracto gastrointestinal para promover la función de motilidad gastrointestinal, y, por lo tanto, se pueden mejorar los trastornos gastrointestinales funcionales y la disfagia sin provocar efectos secundarios sistémicos, lo que da lugar a la compleción del presente invento.

Aquí, con respecto a la capacidad de absorción de glutamato monosódico, se ha comunicado que, cuando se toma oralmente glutamato monosódico, no menos del 90% del ácido glutámico ingerido se oxida completamente en la membrana mucosa gastrointestinal hasta dióxido de carbono y agua, y el 10% restante o menos se convierte en alanina y ácido láctico, y, de este modo, la cantidad de ácido glutámico que se transfiere a la sangre es muy pequeña [P. J. Reeds, D. G. Burin, B. Stoll, Jahoor, J. Nutrition 130: 978S (2000)]. Además, el estudio de Niijima et al. proporciona el hallazgo de que la administración de glutamato monosódico al estómago y el duodeno activa la vía aferente del nervio vago, pero que las administraciones intravenosa e intraportal de glutamato monosódico no activan el nervio vago [A. Niijima et al., Physiol. Behav., mayo de 1991, 49 (5): 1025-8; A. Niijima et al., J. Nutr., abril de 2000, 130 (Supl. 4S): 9715-3S]. A partir de estos hallazgos, se considera que, incluso si una parte de ácido glutámico es absorbida y transferida a la circulación sistémica, el ácido glutámico no activa directamente la vía aferente del nervio vago en el organismo.

A partir de estos hallazgos, se supone que el mecanismo de acción de la mejora de trastornos gastrointestinales funcionales por el agente farmacéutico del presente invento es el siguiente. Es decir, cuando se administra el agente farmacéutico del presente invento al sujeto de administración, se promueve la liberación de NO y/o serotonina sólo en la membrana mucosa del estómago. Como resultado, la concentración de NO y/o serotonina sólo aumenta en dicho ambiente tópico, y se promueve la función de motilidad gastrointestinal. De esta manera, la dolencia indefinida asociada con trastornos gastrointestinales funcionales tales como la FD y similares puede ser mejorada de forma segura y eficaz. Además, puesto que la cantidad de ingrediente activo transferida a la sangre es muy baja, muy pocas veces se provocan efectos secundarios sistémicos.

El presente invento abarca lo siguiente.

(1) Un agente para uso en la profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

(2) El agente de (1), en que el aminoácido básico es seleccionado del grupo que consiste en arginina, lisina y ornitina.

(3) El agente de (1), en que el aminoácido básico es arginina.

(4) Un agente para uso en la profilaxis o mejora de un trastorno gástrico funcional, que comprende una sal del ácido glutámico con arginina como ingrediente activo.

(5) El agente de cualquiera de (1) a (4), en que el susodicho trastorno gastrointestinal funcional es una disfunción gastrointestinal superior.

(6) El agente de (5), en que la susodicha disfunción gastrointestinal superior es dispepsia funcional o enfermedad por reflujo gastroesofágico.

(7) El agente de cualquiera de (1) a (6), en que la dosis diaria del susodicho ingrediente activo para un adulto es de 0,01 g a 20 g.

(8) Un agente para promover la función de motilidad gastrointestinal, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

(9) Un agente para la profilaxis o mejora de la disfagia, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

(10) Un alimento para promover la función de motilidad gastrointestinal, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico.

(11) Un alimento para la profilaxis o mejora de la disfagia, que comprende una sal del ácido glutámico con un

aminoácido básico.

(12) Un agente de acuerdo con cualquiera de (1) a (7), que es un alimento.

(13) El alimento de cualquiera de (10) a (12), en que el contenido de la sal del ácido glutámico con un aminoácido básico es de 0,01% en peso a 10% en peso.

(14) El alimento de (13), que es un alimento con propiedades saludables o un complemento dietético.

(15) El alimento de (14), en que el susodicho alimento con propiedades saludables es un alimento para usos saludables especificados o un alimento con propiedades de función nutritiva.

(16) Un envase comercial que comprende una composición que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico, y un comunicado escrito que afirma que la composición puede o debería ser utilizada para al menos uno de los puntos siguientes: profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional, promoción de la función de motilidad gastrointestinal, y profilaxis o mejora de la disfagia.

(17) Un envase comercial de acuerdo con (16), en que la composición es un alimento.

(18) Uso de una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico para la producción de un agente, alimento o envase comercial de acuerdo con cualquiera de (1) a (17).

Breve descripción de los dibujos

En la Figura 1 se muestra un ejemplo de los resultados del estudio sobre la promoción del vaciamiento del estómago por glutamato monosódico y sal del ácido glutámico con arginina.

En la Figura 2 se muestra un ejemplo de los resultados del estudio sobre la promoción del vaciamiento del estómago por glutamato cálcico y sal del ácido glutámico con lisina.

Mejor modo para materializar el invento

A continuación se explica la materialización del presente invento.

Como aquí se utiliza, el "trastorno gastrointestinal funcional" se refiere a una patología en que no se observan enfermedades orgánicas tales como úlcera péptica y síntomas cancerosos, pero en que continúa una dolencia abdominal superior indefinida con síntomas tales como sensación de plenitud en el abdomen, náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, anorexia y movimiento intestinal anormal, basados en la retención de contenidos en el tracto gastrointestinal, particularmente en el estómago. Significa un estado sin enfermedad orgánica del tracto gastrointestinal pero con un síntoma gastrointestinal reproducible que degrada la calidad de vida de los pacientes. En el presente invento, el "tracto gastrointestinal" se refiere a una serie de órganos de cavidad implicados en la digestión, desde la cavidad de la boca hasta el ano, y se pueden mencionar, por ejemplo, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) y el intestino grueso. El "tracto gastrointestinal superior" se refiere a la faringe, el esófago, el estómago y el duodeno.

Como aquí se utiliza, la "dispepsia funcional" se refiere a una patología en que no se observan enfermedades orgánicas tales como úlcera péptica y síntomas cancerosos, pero en que continúa una dolencia abdominal superior indefinida con síntomas tales como sensación de plenitud en el abdomen, náuseas, vómitos, dolor abdominal superior, anorexia y movimiento intestinal anormal, basados en la retención de contenidos en el estómago. Significa un estado sin enfermedad orgánica del tracto gastrointestinal pero con un síntoma gastrointestinal reproducible que degrada la calidad de vida de los pacientes. La dispepsia incluye enfermedades hasta ahora diagnosticadas como gastritis y gastritis crónica y a menudo presenta síntomas tales como dolor abdominal, estómago pesado y pirosis. Se dice que en los últimos años el 40-60% de los pacientes no hospitalizados de facultativos médicos padecen dispepsia funcional, y la terapia para eliminación de *Helicobacter pylori* tiende a aumentar el número de dispepsias funcionales.

Además, la "enfermedad por reflujo gastroesofágico" incluye la esofagitis por reflujo y se desarrolla por reflujo de ácido gástrico y presenta síntomas específicos tales como pirosis y subida de ácido gástrico hacia la boca. Además, aunque la "deglución" significa tragar agua y alimento, está íntimamente relacionada no sólo con la cavidad bucal y la faringe sino también con la motilidad del tracto gastrointestinal, tal como del esófago, como viene evidenciado por la mala deglución y los vómitos debidos a la adherencia del bolo alimenticio deglutido al esófago.

Un agente para uso en la profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional, un agente para la promoción de la función de motilidad gastrointestinal y un agente para la profilaxis o mejora de la disfagia son agentes para la profilaxis o mejora de una disfunción gastrointestinal superior, tal como trastornos gastrointestinales funcionales con reproducibilidad en cuanto a reducir la calidad de vida de los pacientes, particularmente la dispepsia funcional y la

enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El agente profiláctico o de mejora del presente invento contiene una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

El aminoácido básico puede ser, por ejemplo, arginina, lisina u ornitina. De entre estos, puede ser preferible la arginina.

El presente invento puede ser aplicable a dolencias indefinidas específicas y mejorables abarcadas por la expresión "trastornos gastrointestinales funcionales", que incluyen dolencias gastrointestinales superiores indefinidas representativas tales como náuseas, vómitos, sensación morbosa, pirosis, sensación de plenitud en el abdomen, estómago pesado, eructos, contorsión torácica, dolor torácico, molestias gástricas, anorexia y disfagia; dolencias gastrointestinales inferiores indefinidas, tales como dolor abdominal, estreñimiento y diarrea; y dolencias relacionadas tales como falta de aliento, sensación de ahogo, falta de incentivos, obstrucción faríngea/sensación de sustancias extrañas ("baikakuki" en la medicina china), facilidad para fatigarse, cuello rígido, miotonía, sequedad de boca (boca seca/sed), taquipnea, sensación de ardor/sensación de frío en las extremidades, dificultad de concentración, impaciencia, trastornos del sueño, cefaleas, malestar general, palpitaciones, sudoración nocturna, ansiedad, mareos, vértigos, sensación de ardor, sofocos, sudoración, dolor abdominal, estreñimiento y depresión.

El presente invento, como se mencionó anteriormente, permite la profilaxis o mejora de trastornos gastrointestinales funcionales al administrar una cantidad eficaz del ingrediente activo anteriormente mencionado a un sujeto. En este caso, el ingrediente activo puede ser administrado oral, enteral o parenteralmente tal como es o después de mezclamiento con un vehículo farmacéutico y en forma de una preparación farmacéutica tal como una tableta (incluyendo una tableta revestida con azúcar y una tableta revestida con una película), píldora, cápsula, ampolla, polvo dividido, elixir, suspensión, jarabe, preparación de goma, preparación de gotas, polvo, inyección, supositorio o preparación para liberación continua, teniendo en cuenta la cantidad de ingrediente activo que se va administrar y el estado del sujeto de la administración (por ejemplo, un paciente). En cuanto al método de administración, es preferible la administración oral y es más preferible un fármaco de liberación continua. En cuanto a la forma de liberación continua, se pueden mencionar preparaciones convencionales para liberación continua tales como una preparación revestida de gel, una preparación múltiplemente revestida y similares, una preparación de goma, una preparación de gotas y un agente para liberación localizada (preparación para ruptura de parte pilórica).

Como aquí se utiliza, el "sujeto de la administración" incluye individuos afectados por trastornos gastrointestinales funcionales (por ejemplo, seres humanos, aves de corral y animales domésticos tales como vacas, caballos, cerdos, ovejas, perros y aves, y animales experimentales tales como ratones y ratas) e individuos que presentan riesgo de resultar afectados por un trastorno gastrointestinal funcional. La "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para proporcionar un efecto de mejora deseado. Aunque la dosis del ingrediente activo varía dependiendo del sexo, la edad y el peso corporal del sujeto de la administración, la dieta, la forma de administración, el estado de la FD, el nivel de riesgo que provoca la FD, y el estado de la enfermedad orgánica del tracto gastrointestinal, la dosis diaria del ingrediente activo para un adulto (peso corporal de 60 kg) es, por ejemplo, preferiblemente 0,01-20 g, más preferiblemente 0,01-10 g y aún más preferiblemente 0,1-10 g. Dicha dosis puede ser administrada de una sola vez o en varias porciones.

El "vehículo farmacéutico" anteriormente mencionado significa uno que es farmacéuticamente aceptable y causa la mínima acción farmacológica en el organismo. En cuanto a vehículos farmacéuticos para administración oral, se pueden usar, según sea apropiado, agentes aglutinantes tales como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz y gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; agentes disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata y ácido algínico; lubricantes tales como estearato de magnesio; agentes edulcorantes tales como sacarosa; colorantes; agentes saboreadores tales como aroma de naranja; disolventes tales como agua, etanol y glicerol; y nutrientes tales como proteínas, aminoácidos, vitaminas, lípidos y glucosa. Además, como vehículos farmacéuticos, se pueden utilizar antioxidantes farmacéuticamente aceptables tales como cisteína, glutatión, ácido ascórbico, metasulfito sódico y bisulfito sódico, y agentes neutralizantes de ácido tales como carbonato cálcico, gel de hidróxido de aluminio y silicato de aluminio.

Las susodichas formas de dosificación de las preparaciones farmacéuticas y los vehículos farmacéuticos son bien conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, y se pueden usar, por ejemplo, las formas de dosificación y los vehículos farmacéuticos descritos en Remington's Pharmaceutical Science, 16ª edición (1980) (Mack Publishing Company).

El presente invento puede ser utilizado en combinación con otros agentes farmacéuticos, y, como tales agentes farmacéuticos, pueden estar contenidos, por ejemplo, inhibidores de la secreción de ácido tales como antagonistas del receptor H2 o inhibidores de la bomba de protones; agentes mejoradores de la función de motilidad tales como antagonistas de receptores de 5-HT y antagonistas de D2; agentes antiácidos tales como antagonistas de receptores muscarínicos, fármacos antigastrina y fármacos anticolinérgicos; agentes protectores de la membrana mucosa tales como teprenona, plaunotol, ornoprostilo, enprostilo, misoprostol, rebamipida, sucralfato, polaprezinc, azuleno,

egualeno sódico, glutamina, aldioxa, gefarnato y ecabet sódico; agentes para el tratamiento de la colitis inflamatoria tales como sulfasalazina, preparación de 5-ASA, esteroides y remicade. Pueden estar contenidos uno o más tipos de estos.

Se explica ahora el alimento del presente invento. El alimento del presente invento comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico.

El alimento del presente invento puede ser preparado en un alimento común que incluye lo que se llama un alimento saludable. Además, el alimento del presente invento puede ser preparado en un alimento con propiedades saludables, un alimento para usos saludables especificados, un alimento con propiedades de función nutritiva y, además, un complemento dietético como el definido por el alimento con el sistema de propiedades saludables del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar.

En cuanto al alimento del presente invento, el compuesto anteriormente mencionado puede ser tomado como tal. Sin embargo, para una ingestión agradable, se pueden añadir materiales alimentarios generales, condimentos y agentes saboreadores al compuesto anteriormente mencionado. La mezcla puede ser procesada hasta una bebida, goma, polvo, tableta, gránulo o jalea antes de la ingestión. En este caso, se puede proporcionar, por ejemplo, una tableta preparada a partir del compuesto anteriormente mencionado y un agente disgregante, una mezcla del compuesto anteriormente mencionado y un agente para dar cuerpo (producto de hidrólisis de proteínas, almidón, caseína, glucosa, etc.), una mezcla del compuesto anteriormente mencionado y un adhesivo (goma, tableta sublingual o pastilla) que permite una liberación continua intraoral, una disolución del compuesto anteriormente mencionado en un disolvente capaz de disolver el compuesto (por ejemplo, grasa o aceite comestibles, etanol o agua), una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua que contiene el compuesto anteriormente mencionado, o una mezcla del compuesto anteriormente mencionado y un nutriente (por ejemplo, una proteína, aminoácido, vitamina, lípido, glucosa, etc.). Además, el agente del invento puede ser también tomado con una comida por adición a la misma durante la comida. Por ejemplo, puede ser tomado por adición a un alimento existente tal como una bebida, una bebida no alcohólica, un yogur, una jalea o una bebida láctea.

Cuando se utiliza el alimento del presente invento para el objeto particular anteriormente mencionado, la cantidad de ingestión de la sal del ácido glutámico por día es preferiblemente 0,01-20 g, más preferiblemente 0,01-10 g y aún más preferiblemente 0,1-10 g para un adulto. El contenido del compuesto anteriormente mencionado en el alimento del presente invento es generalmente 0,001-20% en peso, preferiblemente 0,001-10% en peso, más preferiblemente 0,01-10% en peso, y aún más preferiblemente 0,1-10% en peso. Al ajustar el contenido del compuesto anteriormente mencionado en el alimento común anteriormente mencionado para que caiga dentro del intervalo anteriormente mencionado, se puede proporcionar un notable efecto de mejora de la función gastrointestinal.

Ejemplos

El presente invento se explica más específicamente a continuación por referencia a ejemplos, los cuales no han de ser considerados restrictivos.

Ejemplo 1

Para estudiar la promoción del vaciamiento estomacal por glutamato monosódico y otras sales, se llevó a cabo el siguiente experimento.

Se utilizaron machos de ratón ICR. Se administró oralmente una dieta fluida de caseína al 5% (0,5 ml) que contenía rojo fenol al 0,05% y un fármaco de ensayo, y, 30 minutos más tarde, se abrió el tórax y se aisló el estómago. El estómago fue introducido en hidróxido sódico 0,1 N (14 ml) y fue homogeneizado, y el producto de homogeneización fue dejado reposar durante 1 hora a temperatura ambiental. Se añadió ácido tricloroacético al 20% (0,5 ml) a 5 ml del sobrenadante y se centrifugó la mezcla (3000 rpm, 20 minutos). Se añadió hidróxido sódico 0,5 N (4 ml) al sobrenadante y se midió la absorbancia con un espectrómetro de absorción (560 nm). El índice de vaciamiento gástrico fue determinado mediante la siguiente fórmula de cálculo.

Índice de vaciamiento gástrico (%) = (1- absorbancia de la muestra de ensayo/absorbancia de la muestra patrón) x 100. Para la absorbancia de la muestra patrón, se utilizó el estómago aislado inmediatamente después de la administración de una disolución de rojo fenol al 0,5%.

El ensayo se llevó a cabo utilizando, después de un análisis de varianza de una vía, la comparación múltiple de Dunnett. $^{*}P < 0,05$, $^{**}P < 0,01$, $^{***}P < 0,001$.

Los resultados se muestran en las figuras. El número de casos fue 8-24 en cada grupo. El eje vertical de la Figura 2 muestra un índice de vaciamiento estomacal (Figuras 2A y 2B), y en las Figuras 1A y 1B se muestran grados de vaciamiento estomacal, siendo 100 el índice de vaciamiento estomacal del grupo testigo. El glutamato monosódico y la sal del ácido glutámico con arginina promovieron el vaciamiento estomacal (Figuras 1A y 1B). Por comparación de

los efectos, se ha aclarado que la sal de arginina promueve el vaciamiento estomacal con dosis menores en comparación con la sal de sodio. Además, se estudiaron similarmente el glutamato cálcico y la sal del ácido glutámico con lisina. Como resultado, se ha aclarado que promueven el vaciamiento estomacal (Figuras 2A y 2B). Basándose en esto, se ha aclarado que el ácido glutámico promueve el vaciamiento estomacal incluso cuando está en otra forma salina. Además, también se estudió el ácido inosínico, y se halló que promueve el vaciamiento estomacal (Figura 2C).

Aplicabilidad industrial

De acuerdo con el presente invento, se puede proporcionar un agente farmacéutico y un alimento útiles para la mejora de trastornos gastrointestinales funcionales, particularmente disfunciones gastrointestinales superiores tales como la dispepsia funcional y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Puesto que se puede aumentar la concentración de NO y/o serotonina sólo en el tracto gastrointestinal mediante la administración del agente farmacéutico del presente invento a un sujeto de administración, se puede potenciar eficazmente la función de motilidad gastrointestinal. Por lo tanto, se puede mejorar de forma segura y eficaz la dolencia indefinida que acompaña a una disfunción gastrointestinal tal como la FD, sin provocar un efecto secundario sistémico hasta ahora implicado.

REIVINDICACIONES

1. Un agente para uso en la profilaxis o mejora de un "trastorno gastrointestinal funcional", que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

2. El agente de la Reivindicación 1, en que el aminoácido básico es seleccionado del grupo que consiste en arginina, lisina y ornitina.

3. El agente de la Reivindicación 1, en que el aminoácido básico es arginina.

4. Un agente para uso en la profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional, que comprende una sal del ácido glutámico con arginina como ingrediente activo.

5. El agente de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en que dicho trastorno gastrointestinal funcional es una disfunción gastrointestinal superior.

6. El agente de la Reivindicación 5, en que dicha disfunción gastrointestinal superior es dispepsia funcional o enfermedad por reflujo gastroesofágico.

7. El agente de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en que la dosis diaria del ingrediente activo para un adulto es de 0,01 g a 20 g.

8. Un agente para uso en la promoción de la función de motilidad gastrointestinal, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

9. Un agente para uso en la profilaxis o mejora de la disfagia, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico como ingrediente activo.

10. Un alimento para uso en la promoción de la función de motilidad gastrointestinal, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico.

11. Un alimento para uso en la profilaxis o mejora de la disfagia, que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico.

12. Un agente de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que es un alimento.

13. El alimento de cualquiera de las Reivindicaciones 10 a 12, en que el contenido de dicha sal del ácido glutámico con un aminoácido básico es de 0,01% en peso a 10% en peso.

14. El alimento de la Reivindicación 13, que es un alimento con propiedades saludables o un complemento dietético.

15. El alimento de la Reivindicación 14, en que dicho alimento con propiedades saludables es un alimento para usos saludables especificados o un alimento con propiedades de función nutritiva.

16. Un envase comercial que comprende una composición que comprende una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico, y un comunicado escrito que afirma que la composición puede o debería ser utilizada para al menos un tipo seleccionado de entre profilaxis o mejora de un trastorno gastrointestinal funcional, promoción de la función de motilidad gastrointestinal, y profilaxis o mejora de la disfagia.

17. Un envase comercial de acuerdo con la Reivindicación 16, en que la composición es un alimento.

18. Uso de una sal del ácido glutámico con un aminoácido básico para la producción de un agente, alimento o envase comercial de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17.

FIGURA 1

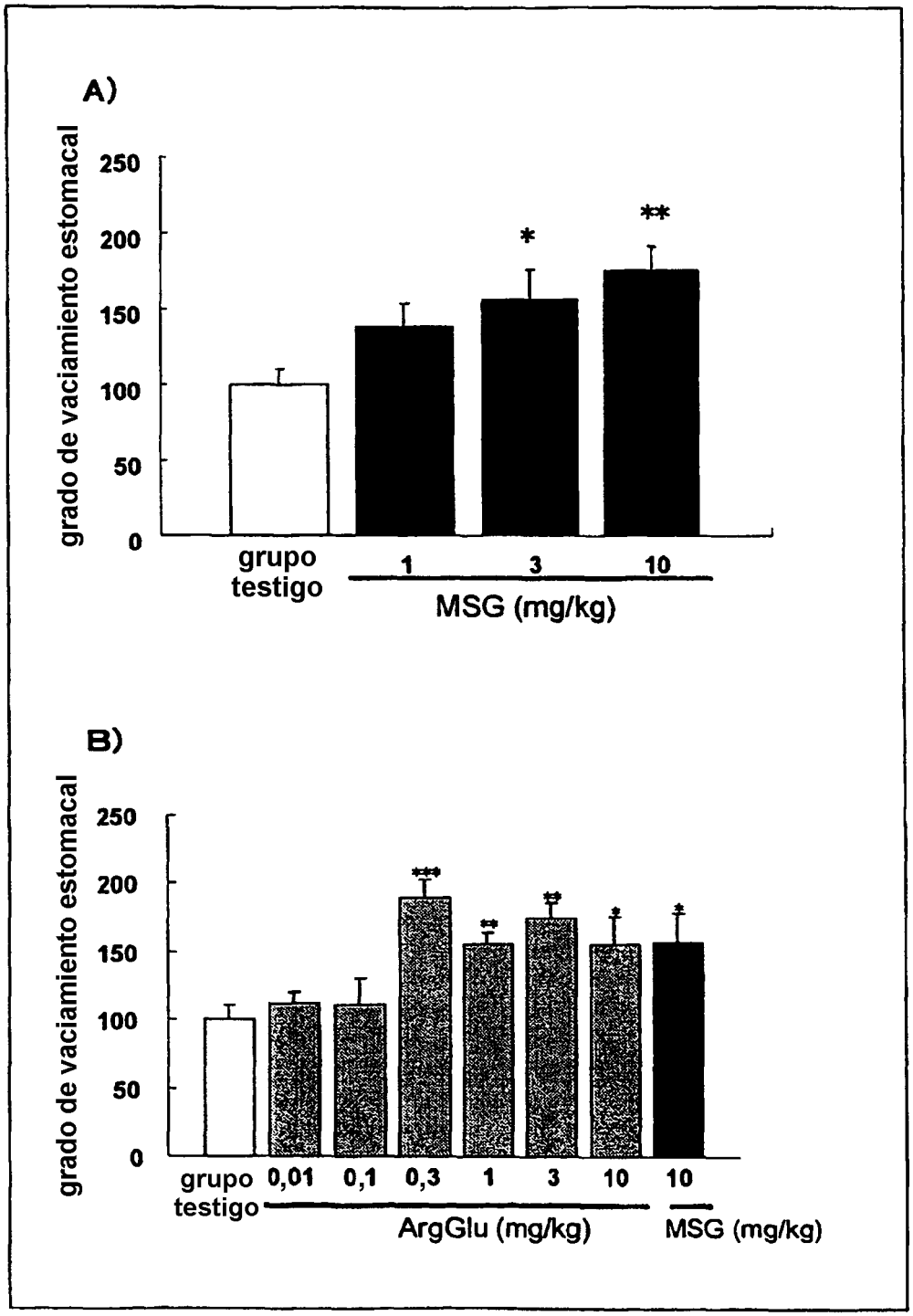
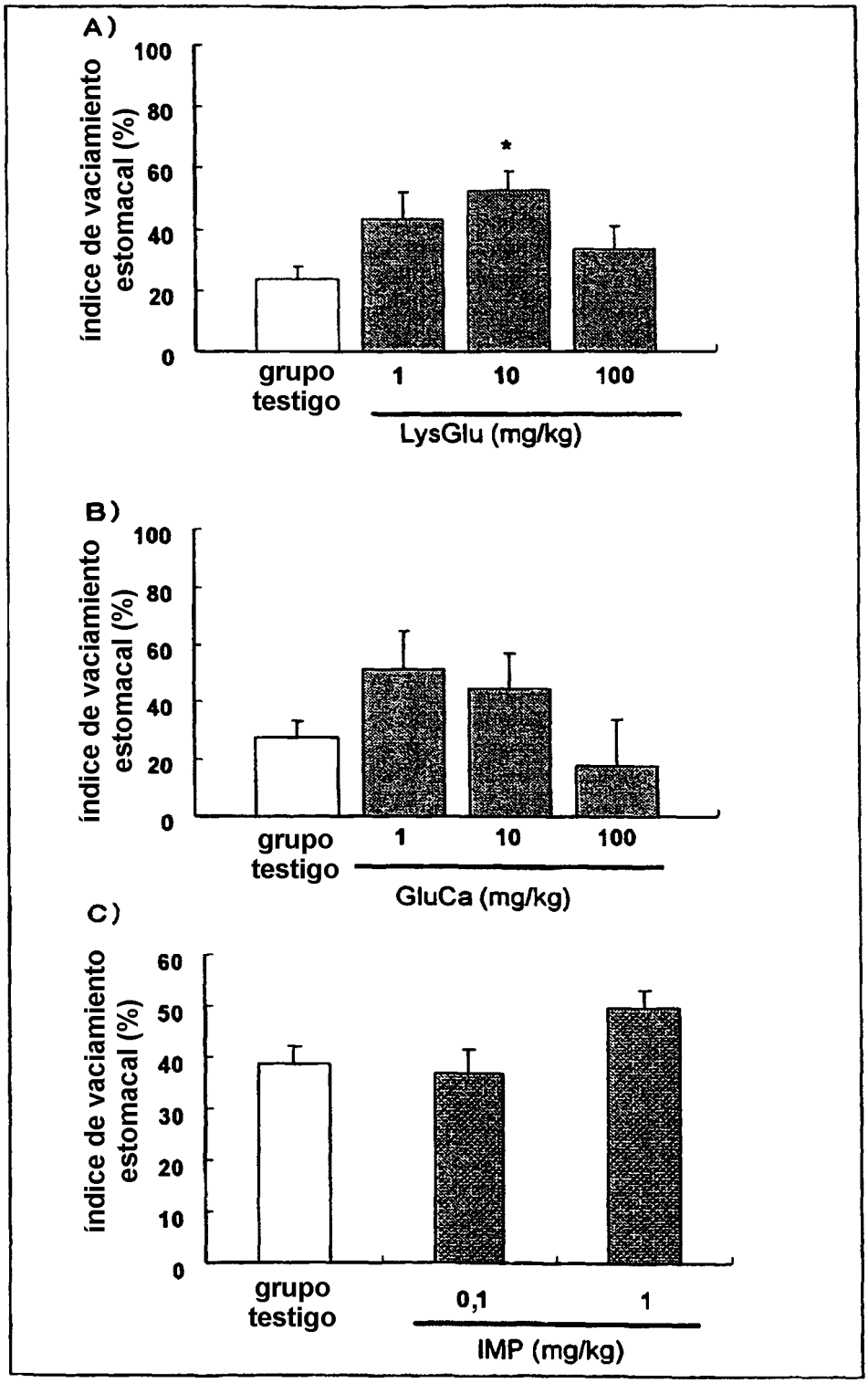

A)
grado de vaciamiento estomacal
250
200
150
100
50
0
*
**
grupo testigo
1
3
10
MSG (mg/kg)
B)
grado de vaciamiento estomacal
250
200
150
100
50
0
***
**
**
*
*
grupo testigo
0,01
0,1
0,3
1
3
10
10
ArgGlu (mg/kg)
MSG (mg/kg)

FIGURA 2


A)
índice de vaciamiento estomacal (%)
100
80
60
40
20
0
*
grupo testigo
1
10
100
LysGlu (mg/kg)
B)
índice de vaciamiento estomacal (%)
100
80
60
40
20
0
grupo testigo
1
10
100
GluCa (mg/kg)
C)
índice de vaciamiento estomacal (%)
60
50
40
30
20
10
0
grupo testigo
0,1
1
IMP (mg/kg)