

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 412**

51 Int. Cl.:

**A61K 49/00** (2006.01)

**C07D 239/46** (2006.01)

**G01N 33/497** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2007 E 07741475 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2011518**

54 Título: **Agente de ensayo para el diagnóstico de la dispepsia**

30 Prioridad:

**13.04.2006 JP 2006111382**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**27.08.2014**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 1018535, JP**

72 Inventor/es:

**INADA, MAKOTO;  
KUNIZAKI, JUN-ICHI;  
IKEI, NOBUHIRO y  
NATSUME, KUNIAKI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 488 412 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

Agente de ensayo para el diagnóstico de la dispepsia.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico, que puede utilizarse para diagnosticar eficazmente la dispepsia, y a un método para medir la función de vaciado gástrico. Concretamente, la presente invención se refiere a una composición que puede utilizarse para medir reducciones de la función de vaciado gástrico de una manera no invasiva utilizando el aire espirado y a un método para medir la función de vaciado gástrico utilizando la composición. La presente invención se refiere además a una composición para la utilización en un método para diagnosticar la dispepsia y a un método para diagnosticar la dispepsia. Además, la presente invención se refiere a un método para medir la eficiencia del fármaco y efectos del tratamiento de una medicina gastrointestinal, en particular de una medicina que afecta a la función motora del tubo digestivo en un paciente que sufre trastornos gastrointestinales causados por la dispepsia e insuficiencias similares en la función de vaciado gástrico.

**Antecedentes de la técnica**

20 Actualmente vivimos en una sociedad con mucho estrés debido a los rápidos y drásticos cambios en diversas cuestiones. De esta manera, se ha producido un incremento de los pacientes con dolor y molestias gastroentéricas (tal como las molestias por epigastria/epigástrica, estómago pesado, acidez gástrica, pesadez epigástrica, saciedad temprana, náuseas, vómitos, etc.). Aunque el sujeto sufra estos síntomas durante un periodo de tiempo prolongado, en el caso de que no se detecte ningún trastorno mediante examen gástrico, endoscopia o ultrasonografía abdominal, dichos síntomas se diagnosticarían como afecciones no identificadas en la región abdominal y no se someterían a tratamiento médico, o se diagnosticarían y tratarían como gastritis crónica.

30 Sin embargo, recientemente se ha considerado que dichos síntomas podrían atribuirse a disfunciones del tubo digestivo. En los Estados Unidos, en el caso de que las afecciones no identificadas se prolonguen por lo menos cuatro semanas a pesar de la ausencia de anomalías estructurales comprobadas con un endoscopio, dichas afecciones se denominan "síntomas de dispepsia no ulcerosa en el tubo digestivo" (dispepsia no ulcerosa: DNU, en adelante denominada "dispepsia") y diferenciada de la gastritis crónica (The American Gastroenterological Association, 1987).

35 La dispepsia se clasifica de manera aproximada en los cuatro grupos siguientes según los síntomas subjetivos:

(1) un tipo de reflujo gastroesofágico (acidez gástrica, reflujo ácido, sensación de reflujo, eructación), (2) un tipo de dismotilidad (saciedad temprana, hinchazón, anorexia, náusea, vómitos), (3) un tipo ulceroso (dolor nocturno, dolor de hambre, molestia periódica, dolor abdominal), y (4) un tipo no específico (síntomas no aplicables a (1) a (3), anteriormente). Estos síntomas, excluyendo (1), es decir los síntomas de (2) a (4), se denominan colectivamente dispepsia funcional: DF (ver escala ROME II: documento no de patente nº 1). Entre estas dispepsias, en particular el tipo dismotilidad (2) es el más común y explica 30% a 40% de las dispepsias totales (documento no de patente nº 2).

45 El tratamiento de la dispepsia con frecuencia se lleva a cabo como terapia sintomática utilizando medicinas. Debido a que el tipo de reflujo gastroesofágico (1) se relaciona significativamente con el ácido gástrico, se utiliza una medicina que puede controlar la secreción de ácido gástrico. El tipo no específico (4) se considera que está causado por factores psicológicos, y por lo tanto con frecuencia se utilizan medicinas ansiolíticas y antidepresivos. Sin embargo, tal como se muestra a continuación, las medicinas para mejorar la función motora del tubo digestivo desempeñan un papel clave en el tratamiento de estos síntomas:

(1) tipo de reflujo gastroesofágico: antisecretorio ácido, antiácido y medicinas que mejoran la función motora del tubo digestivo,

55 (2) tipo dismotilidad y (3) tipo ulceroso: medicinas para mejorar la función motora del tubo digestivo, y

(4) tipo no específico: medicinas para mejorar la función motora del tubo digestivo, medicinas ansiolíticas y antidepresivos.

60 La dispepsia se diagnostica mediante exclusión, es decir, en el caso de que un sujeto se queje de dolor o molestia gastroentérica (epigastria o molestia epigástrica, pesadez gástrica, acidez gástrica, plenitud epigástrica, sensación extrema de plenitud tras una cantidad reducida de alimento, náusea, vómitos, etc.) durante un tiempo prolongado, pero sin evidencia de anomalías estructurales ni siquiera tras el examen endoscópico, ultrasonografía abdominal, etc. La dispepsia se diagnostica generalmente basándose en los síntomas referidos por el sujeto y ello provoca que el diagnóstico de la dispepsia resulte difícil. Además, la dificultad de dicho diagnóstico

impone cargas mentales y económicas sobre el paciente y retrasa el tratamiento apropiado, causando el deterioro de la calidad de vida (CdV) del paciente.

5 Por lo tanto, el desarrollo de un método fácil y altamente preciso para diagnosticar la dispepsia reducirá las cargas mentales y económicas sobre los pacientes de dispepsia y contribuirá en gran medida a su tratamiento.

Una de las causas principales de la dispepsia es la reducción de la función de vaciado gástrico y, por lo tanto, puede utilizarse una técnica para medir la función de vaciado gástrico en su diagnóstico. Sin embargo, los métodos convencionales para medir la función de vaciado gástrico presentan las desventajas siguientes. Son caros o  
10 invasivos, el sujeto se ve limitado durante un tiempo prolongado de manera que imponen una carga psicológica y física en el sujeto y la exactitud de la medición resulta insuficiente. Por ejemplo, entre los métodos convencionales para medir la función de vaciado gástrico los métodos isotópicos (por ejemplo la escintigrafía o similar) utilizan un isótopo radioactivo; en consecuencia, la administración de este tipo de método resulta complicada. Además, debido a que este tipo de método requiere una cara cámara de rayos  $\gamma$ , su utilización se encuentra restringida a  
15 instalaciones especiales. En el caso de un método de marcador impermeable a rayos X, el marcador no resulta excretado del estómago simultáneamente con el contenido de alimentos sino que por el contrario es excretado del estómago después de que haya sido excretado todo el contenido de alimentos; en consecuencia, no puede examinarse con exactitud la función real de vaciado gástrico. En el caso de un método de acetaminofeno existe un peligro de alergia farmacológica y daño hepático debido a los efectos secundarios del acetaminofeno; además,  
20 debido a que este fármaco está sometido a otros efectos en el cuerpo, tal como la absorción en el intestino delgado, la metabolización por el hígado, la excreción por los riñones y similares, la función de vaciado gástrico no puede examinarse con exactitud. Debido a que la concentración de acetaminofeno en la sangre se mide tras administrar acetaminofeno, resulta necesario el procedimiento invasivo de la recolección de sangre.

25 Además, también se han propuesto métodos tales como la medición del volumen endogástrico y la saburra mediante ondas ultrasónicas (un método de ultrasonidos), la medición de la función de vaciado gástrico mediante IRM (método de obtención de imágenes de resonancia magnética), la evaluación de la función motora gástrica mediante la medición con un electrogastrograma (electrogastrografía) y similares; sin embargo, dichos métodos presentan los problemas siguientes: (i) existen problemas en la exactitud del método diagnóstico, (ii) no existen criterios fijos, de  
30 manera que las evaluaciones varían según el evaluador, e (iii) el sujeto debe restringirse durante un periodo prolongado de tiempo, durante la realización del diagnóstico (documentos no de patente n° 3 y n° 4).

El documento WO 97/35622 A1 describe una galleta adaptada para ser ingerida por un paciente para permitir la medición del vaciado gástrico. A la masa de galleta se le añadió antes del horneado, el alga *Spirulina platensis*  
35 cultivada en una atmósfera de  $^{13}\text{CO}_2$ . Estos organismos unicelulares se afirma que se oxidan después de la digestión en el intestino delgado, produciendo un incremento detectable de  $^{13}\text{CO}_2$  en el aliento del paciente, que se muestrea y se representa gráficamente para permitir el diagnóstico de tasas anormales de vaciado gástrico.

Mattison *et al.* (Clin. Cancer Res. 12:549-555, 2006) han evaluado un ensayo de aliento de uracilo en la evaluación de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa, y en particular la relación farmacocinética entre el  $^{13}\text{CO}_2$   
40 espirado y el [2- $^{13}\text{C}$ ]dihidrouracilo plasmático. Además, Inada *et al.* (Drug Metab. Dispos. 33:381-387, 2005) han estudiado las relaciones entre las concentraciones plasmáticas de [2- $^{13}\text{C}$ ], la espiración de  $^{13}\text{CO}_2$  en el aliento y la actividad de DPD en el hígado en perros normales y deficientes en DPD. Este estudio fue diseñado para examinar los efectos de un inhibidor de DPD sobre las concentraciones en sangre de [2- $^{13}\text{C}$ ]uracilo ([ $^{13}\text{C}$ ]uracilo) y la  
45 concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  ( $\Delta^{13}\text{C}$ ) espirado en el aliento tras la administración oral o intravenosa de [ $^{13}\text{C}$ ]uracilo en perros con supresión de DPD preparados mediante pretratamiento con 5-(trans-2-bromovinil)uracilo (BVU), un inhibidor de DPD.

El documento WO 02/072153 describió un método para medir y evaluar la capacidad de ser metabolizado de la pirimidina de sujetos individuales con diversos compuestos químicos de tipo fluorouracilo tipificados por el 5-  
50 fluorouracilo, que se descompone en la ruta del metabolismo de la pirimidina, y preparaciones que resultan útiles en la medición y la evaluación. La capacidad de ser metabolizado de la pirimidina *in vivo* puede evaluarse mediante la administración de una preparación para medir la capacidad de ser metabolizado de las pirimidinas que contienen un compuesto de pirimidina o un metabolito de pirimidina que se marca radioactivamente en por lo menos uno de los  
55 átomos de carbono, oxígeno y nitrógeno, que sirve como sustrato para enzimas metabólicos de pirimidinas como principio activo, seguido del examen de los comportamientos metabólicos basado en la excreción.

El documento WO 2007/013409 está destinado a proporcionar una preparación oral que puede utilizarse en el diagnóstico de la presencia o ausencia de una anomalía en la capacidad de metabolizar piridinas, una velocidad  
60 metabólica de piridinas y similares con una exactitud elevada con poca diferencia de un individuo a otro. Se mezcla un compuesto marcado con un isótopo y/o un compuesto metabolito pirimidina (a) con un azúcar y/o un alcohol de azúcar (b) y se muelen. Mediante la utilización del material pulverulento obtenido de esta manera se produce una preparación oral.

65 Documento no de patente n° 1: Talley N.J. *et al.*, Gut 45 (supl. 2):II 37-42, 1999.  
Documento no de patente n° 2: Quarteo A.O. *et al.*, Dig. Dis. Sci. 43:2028-2033, 1998.

Documento no de patente nº 3: J. Smooth Muscle Res. (Jpn. Sec.) 6:J-75-J-91, 2002.

Documento no de patente nº 4: J. Smooth Muscle Res. (Jpn. Sec.) 6:J-129-J-138, 2002.

### Exposición de la invención

5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico utilizada para diagnosticar eficazmente la dispepsia. Concretamente, la presente invención está destinada a proporcionar una composición que permita la medición fácil y no invasiva de la función de vaciado gástrico utilizando el aire espirado. La presente invención está destinada además a proporcionar un método para medir la función de vaciado gástrico que puede utilizarse para diagnosticar eficazmente la dispepsia. Concretamente, los objetivos principales de la presente invención son proporcionar una composición para la utilización en un método de diagnóstico de la dispepsia y un método de diagnóstico de la dispepsia.

15 Además, la presente invención presenta como objetivo proporcionar un método para medir los efectos terapéuticos (incluyendo la farmacoterapia) en los pacientes, tales como los pacientes de dispepsia, que sufren de trastornos gastrointestinales causados por una función de vaciado gástrico insuficiente. En particular, la presente invención presenta como objetivo proporcionar un método para medir los efectos farmacéuticos sobre los pacientes de medicinas que afectan a la función del tubo digestivo y/o los efectos terapéuticos de las mismas.

### 20 Medios para resolver el problema

A continuación se muestran las cuatro características deseables para las sondas de inspección para la utilización en el diagnóstico y evaluación de las funciones de vaciado gástrico utilizando el aire espirado.

- 25 (1) La sonda de inspección no resulta absorbida en el estómago sino en el tubo digestivo, incluyendo el duodeno y posteriormente (tal como el duodeno, el yeyuno, el íleon, etc.);
- (2) Su absorción no resulta afectada por el cambio del pH (el pH en el tubo digestivo).
- 30 (3) La sonda muestra elevadas tasas de absorción y metabólicas y una tasa de excreción elevada en el aire espirado en forma de CO<sub>2</sub> marcado isotópicamente (una tasa de recuperación elevada), y
- (4) la sonda resulta rápidamente metabolizada tras la absorción.

35 Con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente, se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva para desarrollar una sonda de inspección de la función de vaciado gástrico que presente las características anteriormente indicadas y se ha descubierto que los compuestos de pirimidina seleccionados de entre uracilo y timina marcados con un isótopo de C u O presentan las cuatro características. Se ha descubierto además que, mediante la medición de la cantidad o comportamiento del CO<sub>2</sub> marcado isotópicamente excretado en el aire espirado tras la administración oral de estos compuestos en un sujeto, podría medirse fácilmente la función de vaciado gástrico del sujeto. Se ha confirmado que el método de medición resulta eficaz para diagnosticar la dispepsia de una manera no invasiva. También se ha confirmado que mediante la utilización del método de medición de la función de vaciado gástrico utilizando un compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina pueden medirse los efectos de la medicina o tratamiento similar, permitiendo seleccionar un método de tratamiento más deseable y eficaz para el sujeto (el paciente). La presente invención se ha llevado a cabo basándose en dichos resultados.

### Efecto de la invención

50 La composición de la presente invención hace posible medir la función de vaciado gástrico en seres humanos o animales de una manera simple y precisa. Concretamente, la composición de la presente invención puede utilizarse en la medición objetiva de la función motora gástrica, el diagnóstico de enfermedades causadas por la disfunción motora gástrica y la medición del efecto farmacéutico de medicinas que afectan a la función motora del tubo digestivo y/o el efecto terapéutico sobre un paciente.

55 La composición de la presente invención hace posible diagnosticar la dispepsia mediante la medición fácil y precisa de la reducción de la función de vaciado gástrico de un sujeto. En particular, el agente diagnóstico de la presente invención utiliza, a modo de principio activo, un compuesto de piperidina marcado que se selecciona de entre uracilo y timina excretado en el aire espirado en forma de un gas dióxido de carbono marcado. Lo anterior permite utilizar la composición mediante el simple ensayo del aire espirado, sin imponer una carga psicológica o física al sujeto. La composición resulta particularmente eficaz para medir los efectos del tratamiento de un paciente dispéptico (incluyendo la farmacoterapia), en particular para medir los efectos farmacéuticos de medicinas que afectan a la función motora del tubo digestivo o a los efectos terapéuticos de las mismas.

**Mejor modo de poner en práctica la invención**

(I) Composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico, y (II) para la utilización en un método de diagnóstico de la dispepsia.

5 La composición de la presente invención comprende a modo de principio activo un compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina que se marca con por lo menos uno de los isótopos de C y O, y que resulta excretado en el aire espirado tras ser convertido en un gas CO<sub>2</sub> marcado en el cuerpo.

10 El compuesto seleccionado de entre uracilo y timina utilizado en la composición presenta un esqueleto de pirimidina marcado con por lo menos uno de los isótopos de C y O, por lo que resulta excretado en el aire espirado tras ser convertido en un gas CO<sub>2</sub> marcado en el cuerpo al administrarlo por vía oral.

15 Resultan propiedades preferidas del compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina utilizado en la presente invención las siguientes:

(1) la totalidad o la práctica totalidad del mismo resulta absorbido en el tubo digestivo, incluyendo el duodeno y posteriormente (tal como el duodeno, el yeyuno y el íleon) sin resultar completamente absorbido o resultando apenas absorbido en el estómago, y después excretado en el aire espirado en forma de un gas CO<sub>2</sub> marcado isotópicamente tras ser descompuesto o metabolizado.

(2) Su absorción no resulta fácilmente afectada por el cambio del pH en el tubo digestivo. Son propiedades más preferentes: (3) una elevada tasa de absorción, una tasa metabólica elevada y una tasa de excreción (tasa de recuperación) elevada en forma de gas CO<sub>2</sub> marcado en el aire espirado. Una propiedad particularmente preferente, además de las propiedades anteriormente indicadas, es la capacidad de (4) ser rápidamente metabolizado tras la absorción. Entre los ejemplos de compuestos piridina que presentan dichas propiedades se incluyen el uracilo y la timina.

30 Los isótopos utilizados en el marcaje del átomo de carbono o de oxígeno en un compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina se seleccionan de entre el grupo que consiste de <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C y <sup>18</sup>O. En particular <sup>13</sup>C resulta especialmente deseable para la utilización como dicho isótopo.

35 Concretamente, el compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina utilizado en la presente invención se marca isotópicamente de manera que por lo menos una parte del CO<sub>2</sub> formado en la ruta metabólica de la pirimidina se encuentra marcado isotópicamente. Entre los ejemplos de dichos compuestos de pirimidina se incluyen uracilo marcado con 2-<sup>13</sup>C y timina marcada con 2-<sup>13</sup>C.

40 No existen limitaciones particulares en el método de marcaje de un compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina con estos isótopos y pueden utilizarse la amplia diversidad de métodos utilizados comúnmente (ver Sasaki, "5.1 Use of Stable Isotopes in Clinical Diagnoses", Kagaku no Ryoiki 107, "Use of Stable Isotopes in Medicine, Pharmacy and Biology", páginas 149 a 163, 1975, Nankodo; Kajiwara, Radioisotopes 41:45-48, 1992, y similares). Además, algunos compuestos de pirimidina marcados isotópicamente seleccionados de entre uracilo y timina, tales como uracilo marcado con 2-<sup>13</sup>C, se encuentran disponibles comercialmente y estos productos comerciales son utilizables convenientemente.

45 No existe ninguna limitación particular respecto a la composición de la presente invención en términos de su forma, componentes aparte del compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina, proporción de cada componente y método de preparación de la composición, con la condición de que el compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina contenido en la misma resulte absorbido en el duodeno y posteriormente al mismo tras la administración oral y resulte excretado en el aire espirado en forma de gas CO<sub>2</sub> marcado tras ser metabolizado.

50 No existe ninguna limitación respecto a la forma de la composición, con la condición de que pueda administrarse por vía oral. Entre los ejemplos de la composición se incluyen las formas administrables por vía oral, tales como soluciones (incluyendo jarabe), suspensiones, emulsiones y líquidos similares; comprimidos (con y sin recubrimiento), comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, productos pulverizados (polvos), partículas finas, gránulos y sólidos similares.

60 La aplicación de la composición de la presente invención no se encuentra limitada a la formulación, tal como la preparación farmacéutica, con la condición de que contenga el compuesto de pirimidina marcado seleccionado de entre uracilo y timina y no afecte adversamente a los efectos de la presente invención. El compuesto de pirimidina marcado puede combinarse con cualquier producto alimentario y formarse en un alimento sólido, alimento fluido o alimento líquido.

65 La composición de la presente invención puede consistir sustancialmente en el compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina, que es un principio activo; sin embargo, con la condición de

que los efectos de la presente invención no resulten afectados negativamente, pueden utilizarse cualesquiera vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables que se utilicen generalmente en este campo.

5 En este caso, no existe ninguna limitación respecto a la cantidad de compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina añadido a modo de principio activo. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina se encuentra comprendida en el intervalo de entre 1% y 95% en peso respecto a 100% en peso de la composición y preferentemente se controla dentro de dicho intervalo.

10 En el caso de que la composición de la presente invención se forme en, por ejemplo, comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, productos pulverizados (polvos), partículas finas, gránulos y formas sólidas similares, pueden añadirse diversos portadores y/o aditivos adecuados a dichas formas.

15 Entre los ejemplos concretos de vehículos o aditivos utilizables se incluyen lactosa, sacarosa, dextrina, manitol, xilitol, sorbitol, eritritol, dihidrogenofosfato de calcio, cloruro sódico, glucosa, orina, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico y excipientes similares; agua, etanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, gelatina líquida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, shellac, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, fosfato potásico, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, dextrina, pululano y ligantes similares; almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarén en polvo, bicarbonato sódico, 20 carbonato cálcico, ésteres de polioxietilén-sorbitán-ácido graso, laurilsulfato sódico, estearato de monoglicérido, almidón, lactosa, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil-almidón sódico, crospovidona y desintegrantes similares; sacarosa, ácido esteárico, manteca de cacao, aceite hidrogenado e inhibidores de desintegración similares; polisorbato 80, sal amónica cuaternaria, laurilsulfato sódico y absorbentes similares; glicerina, almidón y humectantes similares; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y adsorbentes 25 similares; talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo, polietilenglicol, ácido silícico coloidal, ácidos grasos y sacarosa, aceite endurecido y lubricantes similares; ácido cítrico, ácido cítrico anhidro, citrato sódico, dihidrato de citrato sódico, monohidrogenofosfato sódico anhidro, dihidrogenofosfato sódico anhidro, hidrogenofosfato sódico y ajustadores del pH similares; óxido de hierro,  $\beta$ -caroteno, óxido de titanio, pigmento comestible, clorofila cúprica, riboflavina y agentes colorantes similares, y ácido ascórbico, cloruro sódico, diversos edulcorantes y correctores 30 similares.

Pueden proporcionarse comprimidos con un recubrimiento ordinario, en caso necesario. Entre los ejemplos específicos de los mismos se incluyen comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos con película, comprimidos con doble recubrimiento, comprimidos con múltiple 35 recubrimiento, etc. Se preparan cápsulas en un método utilizado comúnmente, es decir, mezclando el compuesto de pirimidina marcado isotópicamente, que es un principio activo, con diversos vehículos mencionados anteriormente y se introduce en una cápsula de gelatina dura, una cápsula blanda, etc.

40 Una composición preferida de la presente invención para medir la función de vaciado gástrico de una manera precisa con pocas variaciones atribuibles a diferencias entre sujetos individuales puede obtenerse mediante la mezcla de (a) un compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina, y (b) azúcar y/o alcohol de azúcar, pulverizando después la mezcla resultante. Los polvos obtenidos de esta manera se forman en una preparación.

45 No existe ninguna limitación respecto al azúcar y alcohol de azúcar utilizado en la presente invención con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Entre los azúcares utilizables se incluyen glucosa, galactosa, fructosa, xilosa, arabinosa, manosa y monosacáridos similares; maltosa, isomaltosa, celobiosa, lactosa, sacarosa, trehalosa y disacáridos similares. Entre ellos, resultan preferentes la glucosa y la sacarosa. Entre los ejemplos de 50 alcoholes de azúcar se incluyen eritritol, manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, palatinosa hidrogenada, lactitol, etc. Entre ellos resultan preferidos manitol, xilitol y eritritol y resulta particularmente preferido el manitol. Como componente (b) se utiliza alcohol de azúcar más preferentemente que azúcar.

55 El contenido de componente (a) en la composición preferentemente es de entre 5% y 20% en peso, más preferentemente de entre 6% y 18% en peso y particularmente preferentemente de entre 8% y 15% en peso, respecto al peso total de la composición. El contenido de componente (b) generalmente es 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, respecto al peso total de la composición.

60 No existe ninguna limitación respecto a la proporción de componente (a) a componente (b) y, por ejemplo, puede añadirse generalmente componente (b) en una cantidad 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, por cada 100 partes en peso de componente (a).

65 Dicha composición preferentemente se prepara utilizando un material de polvos que contiene componente (a) y componente (b) y formar el material en preparaciones. El material de polvos puede prepararse preferentemente mezclando el componente (a) con el componente (b) de manera que se consigan las proporciones anteriormente

indicadas y pulverizando después la mezcla. No existe ninguna limitación respecto al diámetro de partícula del material de polvos, aunque para minimizar las variaciones atribuibles a las diferencias entre sujetos individuales e incrementar la exactitud de la medición de la función de vaciado gástrico, el diámetro de partícula en el 50% generalmente no es superior a 40  $\mu\text{m}$ , preferentemente no es superior a 30  $\mu\text{m}$  y particularmente preferentemente es de entre 5 y 20  $\mu\text{m}$ . En la distribución de tamaños de partícula preferentemente el diámetro de partícula en el 50% no es superior a 40  $\mu\text{m}$  y el diámetro de partícula en el 90% no es superior a 200  $\mu\text{m}$ ; más preferentemente, el diámetro de partícula en el 50% no es superior a 30  $\mu\text{m}$  y el diámetro de partícula en el 90% no es superior a 100  $\mu\text{m}$ , y particularmente preferentemente, el diámetro de partícula en el 50% es de entre 5 y 20  $\mu\text{m}$ , y el diámetro de partícula en el 90% es de entre 10 y 70  $\mu\text{m}$ . Dicha distribución de tamaños de partícula puede medirse mediante un método de láser seco (condiciones de las mediciones: distancia focal: 100 mm; número de procedimientos promediados: 10 veces; intervalo para el cálculo de promedio: 5 milisegundos; presión del aire: 0,4 MPa).

No existe ninguna limitación respecto al tratamiento de pulverización utilizado en la preparación del material de polvos, aunque un tratamiento de pulverización que utilice un pulverizador seco resulta preferido. Entre los ejemplos de pulverizadores secos utilizables se incluyen los molinos de martillos, los molinos de husillos, los molinos de chorro, etc.

La composición puede consistir en los componentes (a) y (b) y puede contener otros componentes con la condición de que se incluyan las proporciones anteriormente indicadas de componentes (a) y (b). En este caso, entre los componentes utilizables aparte de los componentes (a) y (b) se incluyen los vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables anteriormente indicados (por ejemplo excipientes, ligantes, ajustadores de pH, correctores, saborizantes, etc.). Preferentemente, dichos vehículos y/o aditivos han sido sometidos al mismo tratamiento de pulverización que los componentes (a) y (b). No existe ninguna limitación a la forma de preparación con la condición de que pueda administrarse por vía oral y puede presentar la forma de una partícula fina, gránulo, producto pulverizado (polvos), comprimido (con o sin recubrimiento), cápsula, píldora, etc. Entre ellas, resulta preferible la partícula fina, el gránulo y las partículas similares, en particular las partículas particulares obtenidas mediante granulación por extrusión.

Al formarse en partículas, el diámetro de partícula medio de la preparación generalmente no es, por ejemplo, superior a 1.400  $\mu\text{m}$ , preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de entre 50 y 1.200  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de entre 100 y 1.000  $\mu\text{m}$ . Mediante la formación de la preparación en partículas que presentan dicho diámetro de partícula puede medirse la función de vaciado gástrico de una manera más precisa. La medición de los diámetros de partícula puede llevarse a cabo mediante un método de tamizado por vibración (concretamente utilizando un aparato de medición: Robot Sifter RPS-95, Seishin Enterprise Co., Ltd.; nivel de vibración: 5; tiempo de desplazamiento: 5 minutos; intervalo de pulso: 1 segundo).

La cantidad del compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina (principio activo) contenido en una dosis unitaria de la composición de la presente invención no puede generalizarse porque varía según los tipos de muestra que se mide, los principios activos, etc. y por lo tanto se selecciona convenientemente según cada caso. Por ejemplo, en el caso de que se utilice uracilo marcado con  $2\text{-}^{13}\text{C}$  y uracilos marcados isotópicamente similares como compuesto de pirimidina marcado isotópicamente, es decir, el principio activo, se encuentra contenido generalmente en una cantidad de entre 1 y 1.000 mg/cuerpo y preferentemente de entre 10 y 100 mg/cuerpo de uracilo marcado isotópicamente por cada dosis unitaria de la composición.

La composición para la utilización en un método de medición de la función de vaciado gástrico de la presente invención permite medir la función de vaciado gástrico de un sujeto en el caso de que se administre por vía oral, midiendo la cantidad o comportamiento del gas  $\text{CO}_2$  marcado excretado en el aire espirado.

Concretamente, la composición de la presente invención, tras administrarse por vía oral, entra en el estómago y después es excretada del píloro del estómago mediante movimiento sistólico y diastólico y/o movimiento peristáltico. Tras ser excretado del píloro del estómago, el compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina, que es un principio activo, resulta rápidamente absorbido y metabolizado en el tubo digestivo, incluyendo el duodeno y después del mismo (duodeno, yeyuno, íleon, etc.), y posteriormente resulta excretado en el aire espirado en forma de gas  $\text{CO}_2$  marcado. Una de las características principales del compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina utilizado en la presente invención es que no resulta absorbido, o prácticamente no resulta absorbido, en el estómago, y que no resulta rápidamente absorbido y metabolizado tras ser descargado del estómago y finalmente excretado en el aire espirado en forma de gas  $\text{CO}_2$  marcado. Por lo tanto, el comportamiento del gas  $\text{CO}_2$  marcado excretado en el aire espirado (concretamente, por ejemplo, el comportamiento se expresa como la proporción de gas  $\text{CO}_2$  marcado isotópicamente en el  $^{12}\text{CO}_2$  excretado en el aire espirado ( $\text{CO}_2$  marcado isotópicamente/ $^{12}\text{CO}_2$ ), depende de la tasa de vaciado gástrico (tiempo de vaciado gástrico) de la composición de la presente invención, es decir, el compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina.

Pueden utilizarse los factores siguientes como índices que expresan la función de vaciado gástrico. Concretamente, la cantidad de gas  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire espirado tras un tiempo predeterminado desde la administración de la composición, el valor  $\Delta(\%)$  de gas dióxido de carbono (la diferencia de las proporciones de concentración

$^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  (valores de  $\delta^{13}\text{C}$ ) antes y después de la administración de la composición en el aire espirado recogido) o la velocidad inicial del gas  $^{13}\text{CO}_2$ . Por ejemplo, en el caso de que se determine el valor  $\Delta(\text{‰})$  de gas dióxido de carbono o la velocidad inicial del gas  $^{13}\text{CO}_2$  de un sujeto sano como valor criterio y en el caso de que el sujeto muestre un valor  $\Delta(\text{‰})$  de gas dióxido de carbono o de la velocidad inicial inferior a la de un sujeto sano, se diagnostica que el sujeto presenta una función de vaciado gástrica disminuida.

La composición de la presente invención puede administrarse individualmente, conjuntamente con una dieta experimental o inmediatamente antes o después de ingerir la dieta experimental. Un ejemplo preferido del método es que la composición de la presente invención se administre inmediatamente después de ingerir una dieta experimental. No existe ninguna limitación a la dieta experimental ingerida, con la condición de que no afecte negativamente la medición de la función gástrica utilizando la composición de la presente invención, y puede ser un alimento sólido, un alimento fluido o un alimento líquido.

Tal como se ha expuesto anteriormente, una de las causas principales de dispepsia (síntomas de dispepsia no ulcerosa en el tubo digestivo) es la disfunción motora del tubo digestivo, especialmente una disminución de la función de vaciado gástrico. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la composición para la utilización en un método de medición de la función de vaciado gástrico de la presente invención es utilizable eficazmente como agente para diagnosticar la dispepsia, especialmente la dispepsia causada principalmente por insuficiencias de la función de vaciado gástrico (por ejemplo la dispepsia de tipo dismotilidad). Por lo tanto, todas las explicaciones referentes a la composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico de la presente invención también pueden aplicarse a la composición para la utilización en un método de diagnóstico de la dispepsia.

#### (III) Método para la medición de la función de vaciado gástrico e (iv) método para el diagnóstico de la dispepsia

La presente invención se refiere además a un método para medir la función de vaciado gástrico que se lleva a cabo utilizando la composición indicada anteriormente. La medición de la función de vaciado gástrico puede llevarse a cabo mediante la administración oral de la composición de la presente invención en animales o seres humanos; recolección de aire espirado y medición de la cantidad o el comportamiento del gas  $\text{CO}_2$  marcado excretado en el aire espirado.

En el caso de que se utilice  $^{13}\text{C}$  como isótopo, la función de vaciado gástrico puede medirse mediante un ensayo ordinario de aliento de  $^{13}\text{C}$ , es decir, tras la administración por vía oral de la composición de la presente invención en un sujeto, se recoge el aire espirado durante un periodo de tiempo y, con la cantidad de  $^{13}\text{CO}_2$  excretado en el aire espirado que se expresa como proporción  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  (valor de  $\delta^{13}\text{C}$ ), se observa el comportamiento durante el tiempo.

La composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico de la presente invención contiene, a modo de ingrediente reactivo, un compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina que no resulta absorbido, o que prácticamente no resulta absorbido, en el estómago. Tras ser excretado del estómago, el compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina prácticamente no resulta afectado por el pH en el tubo digestivo y resulta rápidamente absorbido y metabolizado en el duodeno y después del mismo (duodeno, yeyuno, íleon, etc.). Posteriormente se excreta un porcentaje elevado del mismo en el aire espirado en forma de gas  $\text{CO}_2$  marcado isotópicamente. Esto consigue una medición directa y refleja con exactitud la función motora de la excreción gástrica. Mediante la preparación de la composición para medir la función de vaciado gástrico utilizando un material de polvos que contiene un compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina y un azúcar y/o alcohol de azúcar, puede reducirse la varianza entre sujetos y medirse con exactitud la función motora de la excreción gástrica.

La medición de la función de vaciado gástrico se lleva a cabo con mayor exactitud mediante la administración de la composición de la presente invención no sólo una vez sino varias veces de manera repetida y bajo diversas condiciones, incluyendo después del ayuno, tras la ingestión, etc. Los métodos de medición y análisis del  $\text{CO}_2$  marcado isotópicamente en el aire espirado varían según si el isótopo utilizado es radioactivo o no radioactivo, aunque entre los métodos utilizados generalmente se incluyen el método del contador de centelleo líquido, la espectrometría de masas, la espectroscopía de infrarrojos, la espectrometría de emisión y el método del espectro de resonancia magnética. Desde el punto de vista de la exactitud de la medición, resultan preferidas la espectroscopía de infrarrojos y la espectrometría de masas.

El método para administrar la composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico de la presente invención puede ser igual al descrito anteriormente, aunque no se encuentra limitado al mismo.

La cantidad del compuesto de pirimidina marcado isotópicamente seleccionado de entre uracilo y timina por dosis unitaria de la composición de la presente invención no puede generalizarse debido a que varía según el tipo de compuesto marcado isotópicamente, etc. y puede seleccionarse convenientemente en cada caso. Por ejemplo, en el caso de que la medición se lleve a cabo mediante un ensayo de aire espirado utilizando uracilo 2- $^{13}\text{C}$  como

compuesto de pirimidina marcado isotópicamente, preferentemente se encuentran contenidos en una preparación por cada dosis unitaria entre 1 y 2.000 mg, y más preferentemente de entre 10 y 300 mg de uracilo 2-<sup>13</sup>C.

5 Mediante la utilización del método para medir la función de vaciado gástrico de la presente invención, puede diagnosticarse y medirse la caída o aceleración de la función de excreción de un sujeto. Concretamente puede llevarse a cabo el diagnóstico mediante la comparación entre la cantidad o comportamiento del gas CO<sub>2</sub> marcado isotópicamente excretado en el aire espirado de un sujeto medido mediante el método anteriormente indicado con el control estándar (la cantidad o comportamiento del gas CO<sub>2</sub> marcado isotópicamente excretado en el aire espirado por un sujeto sano).

10 La función de vaciado gástrico de un sujeto puede diagnosticarse y medirse, por ejemplo, de la manera descrita a continuación.

15 Tras la administración de la composición de la presente invención en un sujeto, se midieron las cantidades de dióxido de carbono marcado isotópicamente (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>) excretado en el aire espirado o el valor de gas dióxido de carbono Δ(‰) (la diferencia entre los valores δ<sup>13</sup> antes y después de la administración de la composición) en un periodo de tiempo y se comparó su patrón de excreción con el del control estándar (de un sujeto sano).

20 La disminución de la función de vaciado gástrico también puede detectarse a partir de la velocidad inicial del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> excretado en el aire espirado. Este método acorta además las horas totales durante las que el sujeto debe encontrarse restringido. En este método, en el caso de que la velocidad inicial del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> excretado en el aire espirado sea menor que la del control estándar (el sujeto sano), se considerará que la función de vaciado gástrico se encuentra disminuida.

25 Tal como se ha indicado anteriormente, una de las causas principales de dispepsia (síndrome del tracto gastrointestinal superior no ulceroso) es la disfunción motora del tubo digestivo, en particular la disminución de la función de vaciado gástrico. Por lo tanto, el método anteriormente explicado para medir la función de vaciado gástrico también puede utilizarse eficazmente para diagnosticar la dispepsia, en particular la dispepsia atribuible principalmente a insuficiencias de la función de vaciado gástrico (por ejemplo la dispepsia de tipo dismotilidad). De acuerdo con lo anteriormente expuesto, todas las explicaciones del método para medir la función de vaciado gástrico de la presente invención pueden aplicarse a un método de diagnóstico de la dispepsia.

#### (V) Método para medir el efecto farmacéutico o terapéutico

35 Mediante la utilización del método para medir la función de vaciado gástrico indicada anteriormente, puede medirse el efecto farmacéutico de la medicina gastrointestinal, en particular una medicina que afecta a la función motora del tubo digestivo o el efecto terapéutico en cada sujeto. Concretamente, la medición puede llevarse a cabo mediante la comparación entre las funciones de vaciado gástrico medidas utilizando la composición para la utilización en el método de medición de la función de vaciado gástrico de la presente invención antes y después de la administración en un sujeto de una medicina gastrointestinal, en particular una medicina relacionada con la función motora del tubo digestivo. Lo anterior hace posible evaluar el efecto farmacéutico de la medicina misma. Además, también puede medirse el efecto terapéutico de la medicina en cada sujeto. En consecuencia, este método puede utilizarse como medio para seleccionar convenientemente una medicina aplicable a cada sujeto.

45 Entre los ejemplos de las medicinas que afectan a la función motora del tubo digestivo se incluyen los agentes de mejora de la función motora del tubo digestivo, los aceleradores de la función motora del tubo digestivo y los agentes de activación de la función motora del tubo digestivo (concretamente, los agonistas de acetilcolina, los antagonistas de receptores de la dopamina, los antagonistas de receptores de la dopamina D<sub>2</sub>, los agonistas de receptores de serotonina, los agonistas de receptores de opioides, las medicinas chinas (Rikkunshi-to, Hange-shashin-to y Annaka en polvo); los inhibidores de la función motora del tubo digestivo (agentes anticolinérgicos, antagonistas del receptor muscarínico, etc.) y similares, que controlan el movimiento peristáltico del estómago de manera aceleradora o inhibidora.

55 En dicho método, el sujeto puede ser un paciente con dispepsia, especialmente un paciente cuya dispepsia está causada principalmente por una disfunción motora gástrica (un paciente de dispepsia de tipo dismotilidad). En este caso, puede medirse el efecto farmacoterapéutico en cada paciente de dispepsia, de manera que puede seleccionarse una medicina adecuada, por ejemplo una medicina que afecte a las funciones motoras del tubo digestivo (agentes de mejora de la función motora del tubo digestivo, aceleradores de la función motora del tubo digestivo o agentes de activación de la función motora del tubo digestivo). En otras palabras, el método resulta eficazmente utilizable en la medición del efecto farmacéutico de una medicina para un paciente de dispepsia, en particular una medicina que afecta a la función motora del tubo digestivo, o en la medición del efecto terapéutico de una medicina sobre un paciente de dispepsia. La explicación anteriormente proporcionada del método para la medición de la función de vaciado gástrico también puede aplicarse al método específico de medición de la presente invención.

65

## Ejemplos

La presente invención se explica adicionalmente haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos experimentales. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se encuentra limitado a dichos Ejemplos, etc.

### Ejemplo 1: solución

Se disolvió uracilo 2-<sup>13</sup>C (peso molecular: 113,08; Cambridge Isotope Laboratory, 100 mg) en 50 ml de solución de NaOH/solución salina 0,1 N (ajustada), preparando una composición en forma de una solución acuosa (que contenía uracilo 2-<sup>13</sup>C a una concentración de 20 µmoles/ml).

### Ejemplo 2: gránulos

#### (1) Preparación de gránulos

Se mezclaron uracilo 2-<sup>13</sup>C (Cambridge Isotope Laboratory, 20 g) y D-manitol (manita, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., 380 g), se introdujeron en un molino de muestras (KIIWG-1F, Fuji Paudal Co., Ltd.) y después se sometieron a pulverización mezclando simultáneamente (condiciones de pulverización; número de revoluciones del rotor de pulverización: 12.800 rpm; número de revoluciones del motor de suministro de muestras: aproximadamente 10 rpm; tamiz: tamiz perforado de 1 mm), preparando de esta manera un material de polvos. El material de polvos obtenido de esta manera (200 g) se pesó, se introdujo en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, Okada Seiko Co., Ltd.) y después se amasó tras añadir 20 g de agua purificada. A continuación, los polvos húmedos obtenidos de esta manera se extrusieron utilizando un granulador de extrusión provisto de una matriz en forma de cúpula que presentaba aberturas de  $\phi$  1 mm (Dome Gran DG-1L, Fuji Paudal Co., Ltd.) y después se secaron a 60°C utilizando un secador de chorro de aire (SPHH-200, Espec Corp.). A partir de la preparación seca, tras pasar por un tamiz con aberturas de 1.400 µm pero no a través de aberturas de 355 µm, se obtuvieron 5% en peso de gránulos que contenían uracilo 2-<sup>13</sup>C.

Los diámetros de partícula del 5% en peso de gránulos que contenían uracilo 2-<sup>13</sup>C se midieron mediante tamizado por vibración (concretamente, con el aparato de medición Robot Sifter RPS-95, Seishin Enterprise Co., Ltd.; nivel de vibración: 5; tiempo de desplazamiento: 5 minutos; intervalo entre pulsos: 1 segundo). La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1

Diámetro de partícula	Contenido (% en peso)
No menos de 1.400 µm	2,09
1.000 µm a menos de 1.400 µm	7,29
850 µm a menos de 1.000 µm	22,07
710 µm a menos de 850 µm	59,04
500 µm a menos de 710 µm	8,99
355 µm a menos de 500 µm	0,09
250 µm a menos de 355 µm	0,00
150 µm a menos de 250 µm	0,09
Menos de 150 µm	0,34
Total	100,0

#### (2) Evaluación de la solubilidad

Se introdujo agua corriente (100 ml) en un vaso de 200 ml a temperatura ambiente; se añadieron al mismo 2.000 mg de los gránulos obtenidos anteriormente, bajo agitación a 200 rpm con un agitador magnético (RCN-7D, EYELA) y después se midió el tiempo hasta la disolución mediante observación visual. Tras tres minutos de empezar a añadir los gránulos, se observó la preparación no disuelta remanente mediante observación visual. Los resultados mostraron que el tiempo antes de completarse la disolución era de 1 minuto y 10 segundos y que permanecía muy poca preparación tras 3 minutos.

### Ejemplo 3: gránulos

Se mezclaron uracilo 2-<sup>13</sup>C (Cambridge Isotope Laboratory, 20 g) y D-manitol (Mannite, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., 180 g), se introdujeron en un molino de muestras (KIIWG-1F, Fuji Paudal Co., Ltd.) y después se sometieron a pulverización mezclando simultáneamente (condiciones de pulverización; número de revoluciones del rotor de pulverización: 12.800 rpm; número de revoluciones del motor de suministro de muestras: aproximadamente 10 rpm; tamiz: tamiz perforado de 1 mm), preparando de esta manera un material de polvos. El material de polvos obtenido de esta manera (144 g) se pesó, se introdujo en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, Okada Seiko Co., Ltd.) y después se amasó tras añadir 14,4 g de agua purificada. A continuación, los polvos húmedos obtenidos de esta manera se extrusieron utilizando un granulador de extrusión dotado de una matriz en forma de cúpula que

presentaba aberturas de  $\phi$  1 mm (Dome Gran DG-1L, Fuji Paudal Co., Ltd.) y después se secaron a 60°C utilizando un secador de chorro de aire (SPHH-201, Espec Corp.). A partir de la preparación seca, tras pasar por un tamiz con aberturas de 1.400  $\mu$ m pero no a través de aberturas de 355  $\mu$ m, se obtuvo 10% en peso de gránulos que contenían uracilo 2-<sup>13</sup>C.

5

#### Ejemplo 4: comprimidos

Se introdujeron uracilo 2-<sup>13</sup>C (Cambridge Isotope Laboratory, 100 g) y lactosa (H.M.S., 60 g), almidón de maíz (Cornstarch, Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd., 25 g), celulosa cristalina (CEOLUS PH301, Asahi Kasei Corporation, 10 g) e hidroxipropilcelulosa (HPC-L polvos finos, Nippon Soda Co., Ltd., 4 g) en una amasadora de alta velocidad (NSK-150, Okada Seiko Co., Ltd.) y se mezclaron y después se amasaron tras la adición de 40 g de agua purificada. Posteriormente, los polvos amasados obtenidos de esta manera se granularon utilizando un molino de alta velocidad dotado de un tamiz perforado de 3 mm (ND-02, Okada Seiko Co., Ltd.) y después se secaron con un secador de chorro de aire (SPHH-200, Espec Corp.) que presentaba una temperatura de 70°C. Los gránulos secos se sometieron a calibrado mediante el pase por un tamiz del nº 16. Se añadió estearato de magnesio (Taihei Chemicals Limited, 1 g) a 199 g de los gránulos tras el calibrado, proporcionando gránulos para comprimidos. Los gránulos resultantes para los comprimidos se formaron en comprimidos, presentando cada uno un peso de 200 mg, utilizando una compresora de un disparo dotada de un punzón y matriz con un ángulo R de  $\phi$  8 mm (nº 2B, Kikusui Seisakusho Ltd.).

20

#### Ejemplo 5: preparación de los polvos

##### (1) Formación de los polvos

Se mezclaron bien uracilo 2-<sup>13</sup>C (Cambridge Isotope Laboratory, 20 g) y D-manitol (Manita, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., 180 g), se introdujeron en un molino de muestras (SAM, Nara Machinery Co., Ltd.) y se sometieron a pulverización mezclando simultáneamente (forma del molinete de trituración: tipo tornillo; número de revoluciones de rotor: 4.000 rpm, tamiz: tamiz perforado de 3 mm), produciendo preparaciones de polvos.

##### (2) Medición de la distribución de tamaños de partícula

La distribución de tamaños de partícula de las preparaciones de polvos se midió utilizando un aparato de medición de distribución de tamaños de partícula (LDSA-1500A, Tohnichi Computer Applications Co., Ltd.; distancia focal: 100 mm; número promediado de procesos: 10 veces; intervalo de promediado: 5 milisegundos y presión de aire: 0,4 MPa). Basándose en la distribución de tamaños de partícula obtenida, se calcularon el diámetro de partícula al 10% (10% de D ( $\mu$ m)), el diámetro de partícula al 50% (50% de D ( $\mu$ m)) y el diámetro de partícula al 90% (90% de D ( $\mu$ m)). La Tabla 2 muestra los resultados.

35

Tabla 2

10% de D ( $\mu$ m)	50% de D ( $\mu$ m)	90% de D ( $\mu$ m)
5,74	14,95	56,58

40

Tal como se muestra en la Tabla 2, las partículas resultantes presentaban diámetros muy reducidos y se obtuvo un efecto de pulverización satisfactorio.

#### Ejemplos 6-10 y 11-15

45

Se preparó una solución (Ejemplo 6), gránulos (Ejemplos 7 y 8), comprimidos (Ejemplo 9) y preparaciones de polvos (Ejemplo 10) de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 5, excepto en que se utilizó timina 2-<sup>13</sup>C en lugar de uracilo 2-<sup>13</sup>C. Se preparó una solución (Ejemplo 11), gránulos (Ejemplos 12 y 13), comprimidos (Ejemplo 14) y preparaciones de polvos (Ejemplo 15) de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 5, excepto en que se utilizó citosina 2-<sup>13</sup>C en lugar de uracilo 2-<sup>13</sup>C.

50

#### Ejemplo experimental 1

Se anestesiaron ratas con pentobarbital (ratas Wistar hembra de 8 semanas de edad) y se sometieron a laparotomía. A continuación, se ató el estómago, el duodeno, el yeyuno y el íleon, cada uno por separado, para formar un bucle en cada uno de los órganos digestivos (por ejemplo el estómago, el duodeno, el yeyuno y el íleon). Concretamente, el estómago se ató en la parte del píloro, el duodeno se ató en la parte del píloro y 20 cm después de la parte del píloro, el yeyuno se ató 10 cm después del ligamento de Treitz además de 20 cm después, y el íleon se ató 20 cm antes del ciego y de la parte ileocecal.

60

A continuación, una solución acuosa de 20  $\mu$ moles/ml de uracilo 6-<sup>14</sup>C (Moravek Biochemicals, Inc.) disuelta en agua destilada se inyectó a una dosis de 1 ml/kg en cada bucle de tubo digestivo utilizando una aguja de inyección y la parte de inyección se selló utilizando un adhesivo. Se recogió sangre 5, 10, 20, 30, 45 y 60 minutos después de la inyección de la solución acuosa de uracilo 6-<sup>14</sup>C por la vena yugular utilizando una jeringa de inyección y después se

transfirió a un tubo que contenía un agente de separación de suero. La sangre recogida de esta manera se centrifugó durante 15 minutos a 3.000 rpm, obteniendo suero. A continuación se midió la radioactividad en el suero utilizando un contador de centelleo líquido. La Tabla 1 muestra los resultados.

- 5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados de la Tabla 1, el uracilo no resulta absorbido, o prácticamente no resulta absorbido, en el estómago, pero es absorbido en los tractos alimentarios del duodeno y posteriormente (por ejemplo el duodeno, el yeyuno y el íleon).

### Ejemplo experimental 2

- 10 Se disolvió uracilo 2-<sup>13</sup>C (Cambridge Isotope Laboratory) en soluciones tampón de Britton-Robinson de diferentes valores de pH (pH 2, 4, 6 y 8) para preparar una solución saturada. Cada solución se sometió a cromatografía líquida de alto rendimiento, se midió la cantidad de uracilo 2-<sup>13</sup>C disuelto en la solución y después se calculó la solubilidad (% p/v). La Tabla 3 muestra los resultados.

15 Tabla 3

pH de la solución tampón	Solubilidad (% p/v)
2,0	0,28
4,0	0,28
6,0	0,28
8,0	0,29

- 20 Tal como resulta evidente a partir de los resultados, la solubilidad del uracilo prácticamente no resultó modificada por el pH de la solución (es decir, el pH del tubo digestivo).

### Ejemplo experimental 3

- 25 Se administró por vía oral en ratas (ratas Wistar hembra de 8 semanas de edad, n=3) y en perros (sabuesos Beagle hembra de 11 kg, n=3) una solución acuosa que contenía uracilo 6-<sup>14</sup>C (Moravek Biochemicals, Inc.) una vez en una cantidad de 20 μmoles/kg bajo ayuno. Hasta 168 horas después de la administración se midió la cantidad del metabolito excretada en el aire espirado, orina y heces con un contador de centelleo líquido utilizando la radioactividad como su índice, de manera que se obtuvo la tasa de excreción acumulada.

- 30 Los gránulos que contenían uracilo 2-<sup>13</sup>C (Cambridge Isotope Laboratory) (100 mg calculados como la cantidad de uracilo 2-<sup>13</sup>C) preparados en el Ejemplo 2 se administraron por vía oral en seres humanos (12 casos) y después se midieron las tasas del metabolito excretado en orina y aire espirado. La tasa de excreción a orina se expresó como tasa de excreción de metabolito (la tasa de excreción acumulada) en la orina agrupada durante 12 horas desde la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C, calculada basándose en la concentración de metabolito en la orina medida utilizando CL/EM/EM y la cantidad de orina. La tasa de excreción en el aire espirado se midió basándose en la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> excretado en el aire espirado (antes de la administración y 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 minutos y 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración) utilizando un CG/EM y la ecuación de conversión de Ghoo *et al.* (Ghoo Y.F., Maes B.D., Geypens B.J. *et al.*, Measurement of gastric-emptying function of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test, Gastroenterology 104:1640-7, 1993). La figura 2 muestra los resultados.

- 40 Tal como se muestra en la figura 2, el uracilo administrado en ratas, perros y seres humanos se metabolizó en las 12 horas posteriores a la administración y una gran cantidad, es decir más de 80%, del mismo se excretó en el aire espirado como gas dióxido de carbono.

### Ejemplo experimental 4

- 45 Se administró por vía intravenosa en ratas (ratas Wistar hembra de 8 semanas de edad, n=3) "propantelina", un agente anticolinérgico en cantidad de 1 mg/kg con el fin de obtener animales modelo cuya función de vaciado gástrico se encontrase disminuida (un modelo de vaciado gástrico retardado). Cinco minutos después de la administración de la propantelina, se administraron por vía oral 10 mg/kg de solución acuosa de uracilo 2-<sup>13</sup>C en cada rata y se recogió el aire espirado mediante succión 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después de la administración a una tasa de 100 ml/60 s utilizando un dispositivo de recolección de aire espirado para ratas. Se midieron las concentraciones de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en las muestras de aire espirado recolectadas de esta manera y muestras de aire espirado (pre)recolectadas de la misma manera antes de la administración del uracilo 2-<sup>13</sup>C, utilizando un CG-EM (ABCA-G, Europe Scientific Ltd.). A modo de experimento de control se administró uracilo 2-<sup>13</sup>C (10 mg/kg) de la misma manera que se ha indicado anteriormente en ratas en las que no se había inyectado por vía intravenosa propantelina y por lo tanto que presentaban una función de vaciado gástrico normal. Se recogieron muestras de aire espirado durante el tiempo y se midió la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en cada muestra de aire espirado.

- 60 La figura 3 muestra el cambio de concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado tras la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C. En la figura 3, el eje vertical indica el valor de Δ<sup>13</sup>C (‰), que es la diferencia entre los valores de δ<sup>13</sup>C (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>,

proporción de concentraciones en el aire espirado) (‰) en muestras de aire espirado recogidas antes y después de la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C. El eje horizontal indica el tiempo (en minutos) del aire espirado recogido desde la administración del uracilo 2-<sup>13</sup>C. Tal como resulta evidente en la figura 3, la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> (valor Δ<sup>13</sup>C (‰)) excretado en aire espirado por las ratas que presentaban una función de vaciado gástrico reducida mediante la administración de propanetelina era significativamente más baja que la de las ratas normales. A partir de este resultado se ha puesto de manifiesto que la función de vaciado gástrico puede medirse basándose en el cambio de la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado tras la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C y que mediante la comparación del cambio de la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado tras la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C con la de los controles con una función de vaciado gástrico normal, puede detectarse la caída o la aceleración de la función de vaciado gástrico.

### Ejemplo experimental 5

Los gránulos de uracilo 2-<sup>13</sup>C preparados en el Ejemplo 2 se administraron por vía oral en pacientes humanos (20 días o menos desde la extracción del estómago, un total de 20 casos, con 7 casos sometidos a resección gástrica total) que se sospechaba que presentaban gastroparesis postoperatoria, en una cantidad de 100 mg calculados como cantidad de uracilo 2-<sup>13</sup>C. El aire espirado se recogió 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después de la administración y se midió mediante CG/EM la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en cada una de las muestras de aire espirado, incluyendo las muestras de aire espirado (pre)recolectadas antes de la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C. Posteriormente se calculó el cambio de concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> (Δ<sup>13</sup>C(‰)) en el aire espirado. La figura 4 muestra los resultados.

Tal como se muestra en la figura 4, basándose en el ensayo del aire espirado de la presente invención utilizando uracilo 2-<sup>13</sup>C, los pacientes humanos (20 casos) pueden clasificarse en tres grupos: pacientes con función de vaciado gástrico normal (tipo normal: línea continua), pacientes con función de vaciado gástrico disminuida (tipo de vaciado gástrico retardado: línea discontinua) y pacientes con función de vaciado gástrico insuficiente (tipo disfunción: línea de puntos). Con respecto a estos pacientes, se midieron las concentraciones de uracilo 2-<sup>13</sup>C en plasma 20 minutos después de la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C. Tal como se muestra en la figura 5, los pacientes con función de vaciado gástrico disminuida (vaciado gástrico retardado) y los pacientes con función de vaciado gástrico insuficiente mostraban concentraciones de uracilo 2-<sup>13</sup>C disminuidas en plasma, correspondientes a la reducción de la función de vaciado gástrico. Esto indica que el ensayo de aire espirado de la presente invención utilizando uracilo 2-<sup>13</sup>C refleja con exactitud la función de vaciado gástrico.

### Ejemplo experimental 6: exactitud de la evaluación diagnóstica

Los gránulos del Ejemplo 2 (1 g cada uno) se administraron por vía oral en tres sujetos sanos (sujetos A, B y C), se recogieron las muestras de aire espirado de los mismos durante el tiempo y después se midió la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado utilizando un aparato de análisis de CG-EM (ABCA-G, Europe Scientific Ltd.).

La figura 6 muestra el cambio de concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado tras la administración de la preparación. En la figura 6, el eje vertical indica el valor de Δ<sup>13</sup>C (‰), que es la diferencia entre los valores de δ<sup>13</sup>C (<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>, proporción de concentraciones en el aire espirado) en (‰) en las muestras de aire espirado recogidas antes y después de la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C. El eje horizontal indica el tiempo (en minutos) en que se recolectó el aire espirado desde la administración de los gránulos. Tal como resulta evidente a partir de la figura 6, al utilizar los gránulos preparados mediante mezcla y pulverización de un material de polvos que contenía un compuesto de pirimidina marcado isotópicamente y un azúcar y/o alcohol de azúcar tal como el preparado en el Ejemplo 2, en el ensayo de aire espirado, los sujetos individuales mostraron patrones de cambio de concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> similares y la varianza atribuible a las diferencias entre sujetos individuales podía reducirse. Este resultado indica que mediante la medición de la función de vaciado gástrico utilizando como índice la concentración de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado 20 a 30 minutos después de administrar la preparación anteriormente indicada, puede diagnosticarse la dispepsia de una manera rápida y exacta con poca varianza entre sujetos.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la absorción de uracilo (uracilo 6-<sup>14</sup>C) en el estómago, el duodeno, el yeyuno y el íleon.

La figura 2 muestra la dinámica corporal del uracilo.

La figura 3 muestra el comportamiento durante el tiempo del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> excretado en el aire espirado tras la administración por vía oral de uracilo 2-<sup>13</sup>C a ratas modelo de vaciado gástrico retardado (pretratamiento con propanetelina) y ratas con función de vaciado gástrico normal (controles) en el Ejemplo experimental 3.

La figura 4 muestra el comportamiento durante el tiempo del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> excretado en el aire espirado al administrar uracilo 2-<sup>13</sup>C en 20 pacientes que se sospecha que presentan gastroparesis en el Ejemplo experimental 4.

La figura 5 muestra la concentración de uracilo 2-<sup>13</sup>C en plasma 20 minutos después de la administración de uracilo 2-<sup>13</sup>C en pacientes clasificados en tres grupos basándose en los resultados mostrados en la figura 4: es decir, pacientes con función de vaciado gástrico normal, pacientes con función de vaciado gástrico disminuida y pacientes con función de vaciado gástrico insuficiente.

5

La figura 6 muestra el comportamiento durante el tiempo del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> excretado en el aire espirado al administrar por vía oral los gránulos del Ejemplo 2 en tres sujetos sanos (sujetos A, B y C).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición para la utilización en un método para medir la función de vaciado gástrico, que comprende por lo menos un compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina como principio activo,
- estando marcado el compuesto de pirimidina con por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C y <sup>18</sup>O, convertido en CO<sub>2</sub> marcado en el cuerpo y excretado en el aire espirado.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición contiene cualesquiera vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. Composición según la reivindicación 2, en la que la composición es conformada en una forma sólida seleccionada de entre el grupo que consiste en comprimido, comprimido masticable, cápsula, píldora, polvos, partículas finas y gránulos.
4. Composición para la utilización en un método para el diagnóstico de la dispepsia, en la que la composición consiste en una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3.
- 20 5. Composición según la reivindicación 4, en la que la dispepsia está causada por una función de vaciado gástrico insuficiente.
6. Método para medir la función de vaciado gástrico, que comprende:
- 25 utilizar el aire espirado recogido de un sujeto que ha tomado oralmente una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como una muestra de ensayo; y
- medir *in vitro* la cantidad de CO<sub>2</sub> marcado en la muestra de ensayo.
- 30 7. Método para medir la función de vaciado gástrico según la reivindicación 6, que comprende:
- utilizar el aire espirado de un sujeto en el que se sospecha un descenso o una aceleración de la función de vaciado gástrico y que ha tomado oralmente una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como una muestra de ensayo;
- 35 medir *in vitro* la cantidad de CO<sub>2</sub> marcado en la muestra de ensayo; y
- comparar el valor medido con la cantidad de CO<sub>2</sub> marcado en el aire espirado recogido de un sujeto sano que ha tomado la misma composición.
- 40 8. Método para diagnosticar la dispepsia, que comprende:
- utilizar el aire espirado recogido de un sujeto que ha tomado oralmente la composición según la reivindicación 4 o 5, como una muestra de ensayo;
- 45 medir *in vitro* la cantidad de CO<sub>2</sub> marcado en la muestra de ensayo; y
- medir la función de vaciado gástrico.
- 50 9. Método para diagnosticar la dispepsia según la reivindicación 8, que comprende:
- utilizar el aire espirado recogido de un sujeto en el que se sospecha dispepsia y que ha tomado oralmente la composición según la reivindicación 4 o 5, como una muestra de ensayo;
- 55 medir *in vitro* la cantidad de CO<sub>2</sub> marcado en la muestra de ensayo;
- comparar el valor medido con la cantidad de CO<sub>2</sub> marcado en el aire espirado recogido de un sujeto sano que ha tomado la misma composición; y
- 60 medir la función de vaciado gástrico.
10. Método para diagnosticar la dispepsia según la reivindicación 8 o 9, en el que la dispepsia está causada por una función de vaciado gástrico insuficiente.
- 65 11. Método para medir un efecto de un tratamiento gastrointestinal en un sujeto, que comprende:

utilizar, como una muestra de ensayo, el aire espirado recogido de un sujeto que ha tomado oralmente la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 antes y después de llevar a cabo el tratamiento gastrointestinal; y

5           comparar las cantidades del CO<sub>2</sub> marcado excretado en el aire espirado antes y después del tratamiento gastrointestinal.

12. Método para evaluar un efecto farmacéutico de una medicina gastrointestinal o un efecto terapéutico en un sujeto, que comprende:

10           utilizar, como una muestra de ensayo, el aire espirado recogido de un sujeto que ha tomado oralmente la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 antes y después de administrar la medicina gastrointestinal al sujeto; y

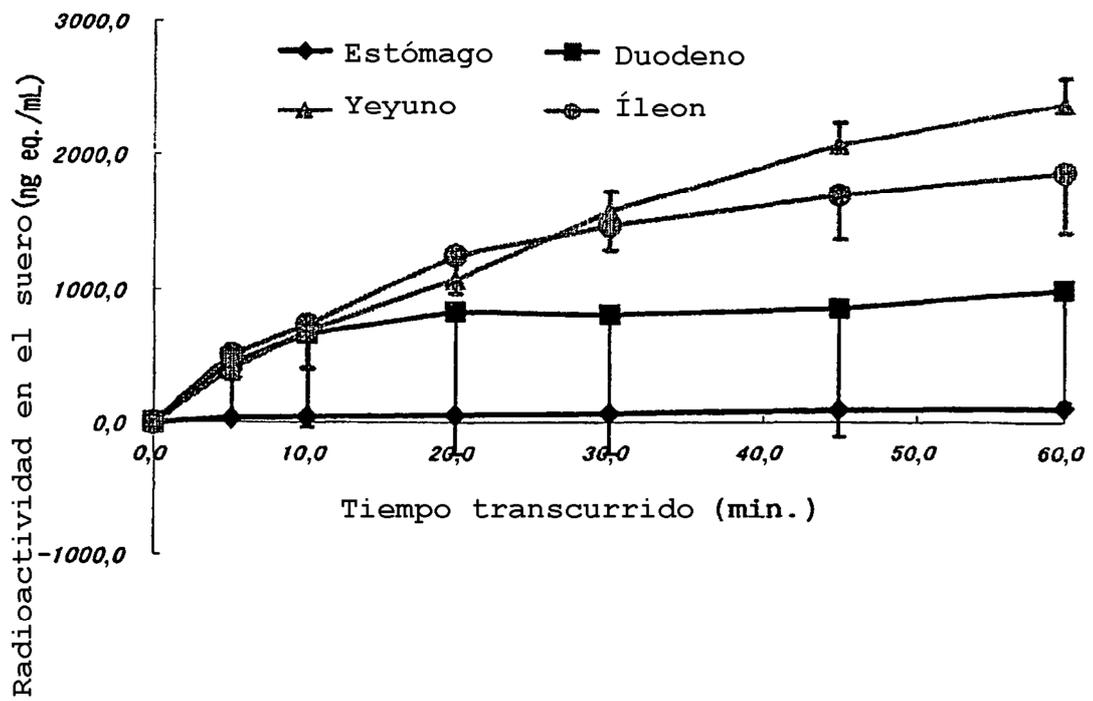
15           comparar las cantidades del CO<sub>2</sub> marcado excretado en el aire espirado antes y después de la administración de la medicina gastrointestinal.

13. Método de medición según la reivindicación 12, en el que la medicina gastrointestinal afecta a la función motora del tubo digestivo.

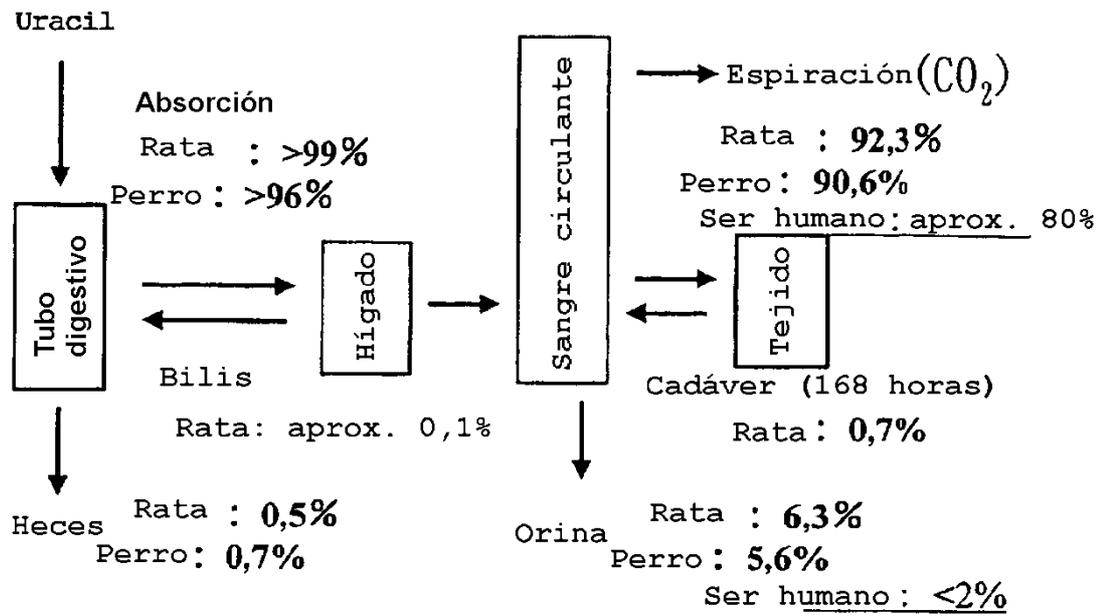
20           14. Método de medición según la reivindicación 12, que se utiliza para medir el efecto farmacéutico de una medicina gastrointestinal o el efecto terapéutico en un paciente que sufre de dispepsia causada por una función de vaciado gástrico insuficiente.

25           15. Utilización de un compuesto de pirimidina seleccionado de entre uracilo y timina para producir un agente diagnóstico de dispepsia, estando marcado el compuesto de pirimidina con cualesquiera o ambos de los isótopos de C y O, convertido en un gas CO<sub>2</sub> marcado isotópicamente en el cuerpo y excretado a continuación en el aire espirado.

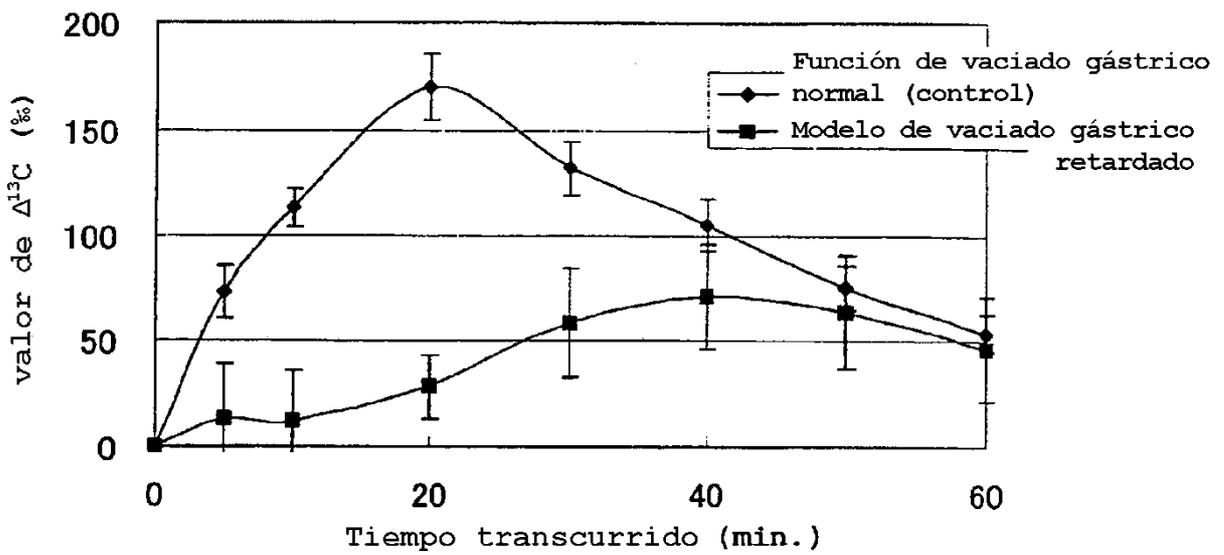
FIG. 1



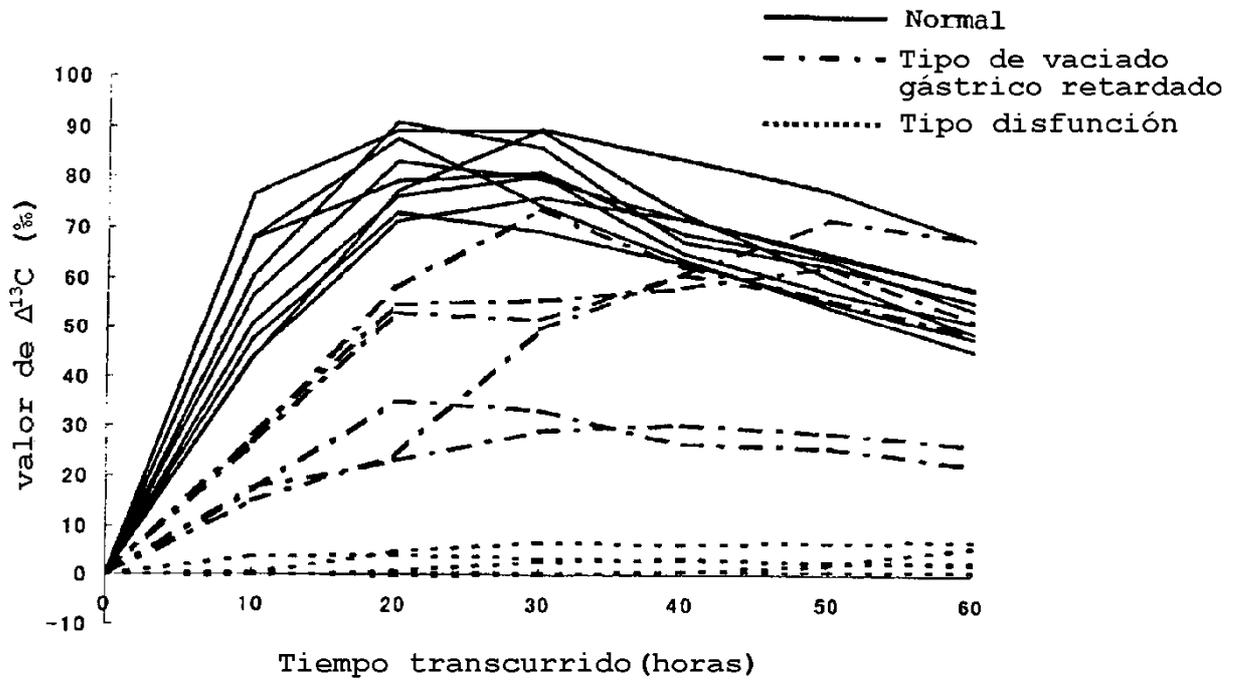
[FIG. 2]



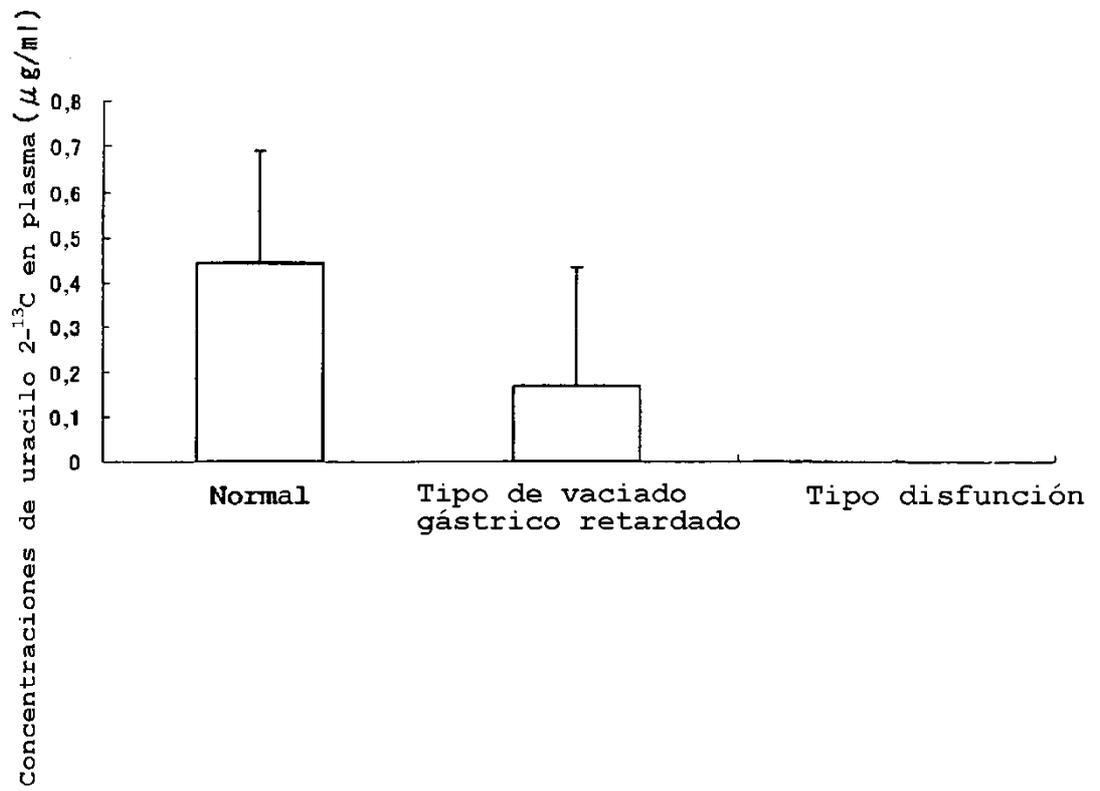
[FIG. 3]



[FIG. 4]



[FIG. 5]



[FIG. 6]

