

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 849**

51 Int. Cl.:

A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/18 (2006.01)
A61K 35/56 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2008 E 08710603 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2236149**

54 Título: **Composición medicinal para el tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.09.2014

73 Titular/es:

NAKAMORI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
17880-35, HIGASHI-KAMINAKA SADOWARA-CHO
MIYAZAKI-SHI
MIYAZAKI 880-0303, JP

72 Inventor/es:

NAKAMORI, TOSHIO

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 494 849 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

Composición medicinal para el tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, y en particular se refiere a una composición farmacéutica que se aplica al ganado, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos, gallinas, patos domésticos, pavos, patos salvajes, avestruces y similares.

10

Antecedentes en la técnica

[0002] Como enfermedades de animales domésticos tales como el ganado, cerdos y gallinas, la incidencia de la diarrea neonatal, neumonía pleural porcina y rinitis atrófica, y de la bronquitis infecciosa y colibacilosis en pollos es elevada. Se usan antibióticos y agentes antibacterianos sintéticos como fármacos terapéuticos para las enfermedades bacterianas, pero han aparecido bacterias resistentes a estos agentes antibacterianos, y no se ha obtenido un efecto terapéutico suficiente. Además, se han producido problemas de salud pública debido a que los fármacos usados permanecen en los cuerpos de los animales domésticos. Así, son deseables medidas preventivas que no dependan del tratamiento químico.

20

[0003] Para algunas enfermedades médicas en animales domésticos y aves de corral se han usado vacunas, pero el efecto de la vacuna no es suficiente como se observa en un ejemplo de bronquitis infecciosa de pollo. Así, actualmente la enfermedad aún se produce con frecuencia.

[0004] Los animales domésticos como el ganado, el cerdo y los pollos con frecuencia se crían en un cebadero estrecho en altas concentraciones teniendo en consideración su crecimiento temprano y la eficacia de su cría. Dicho método de cría supone un gran estrés para los animales domésticos. Al igual que con los seres humanos, un estrés excesivo también acarrea anomalías para el sistema nervioso autónomo, dando lugar a la aparición de problemas tales como anomalías inmunitarias que incluyen enfermedades alérgicas y estreñimiento en los animales domésticos.

30

[0005] Además, el estreñimiento no sólo comporta el problema de que las heces no se excretan, sino que también, si el estreñimiento persiste, el propio estreñimiento se convierte en estrés produciendo la pérdida de equilibrio en el sistema nervioso autónomo. En consecuencia, se incrementa el tono nervioso simpático, y se reduce la capacidad inmunológica presente en los linfocitos y en algunos casos se produce enfermedad (úlceras gástricas y similar) debido a un incremento en el oxígeno activo.

35

[0006] Los fármacos terapéuticos para el estreñimiento incluyen sulfato de magnesio, óxido de magnesio y sal de Glauber, pero estos tienen efectos secundarios potenciales, por ejemplo, si se ingieren en grandes cantidades, muy raramente se producen síntomas de envenenamiento y si se ingieren en una gran cantidad durante un periodo prolongado de tiempo, se produce hipermagnesemia. Además, los purgantes que estimulan el intestino grueso a base de fenol-ftaleína incluyen la fenolvalina, bisacodilo y picosulfato sódico, pero tienen efectos secundarios potenciales tales como náuseas, emesis y dolor abdominal.

40

[0007] También están disponibles materiales tales como lactobacillus y fibras dietéticas derivadas de alimentos seguros, pero no siempre se puede decir que sus efectos sean suficientes, y son necesarios nuevos materiales.

45

[0008] Además, se usan agentes antihistamínicos, agentes antialérgicos y agentes esteroides con el fin de mejorar enfermedades tales como la enfermedad del polen, asma bronquial y dermatitis atópica debido a una reacción alérgica de tipo I, pero estos agentes a veces conllevan efectos secundarios, por ejemplo, un deterioro de la dolencia (fenómeno de rebote) debido a la administración prolongada, somnolencia debido a una acción sobre sistema nervioso central y un efecto sobre el sistema endocrino mediante absorción transdérmica.

50

[0009] Así, con el fin de mejorar la seguridad de enfermedades alérgicas sin ningún efecto secundario, en el Documento de Patente 1 se describe un fármaco que contiene ácido rosmarínico extraído de una planta de Labiatae como principio activo. En el Documento de Patente 2 se describe un extracto de perilla obtenido por eliminación de perilaldehído y las fracciones de peso molecular de 10.000 o superior a partir de un principio obtenido mediante la extracción de los tallos y las hojas de la planta Labiatae y su tratamiento.

55

Documento de Patente 1: JP 1-121217-A
Documento de Patente 2: JP 7-215884-A

5 Divulgación de la invención

Problema a resolver por la invención

[0010] No obstante, se ha demandado un fármaco que tenga una eficacia farmacológica más eficaz que estos
10 fármacos que usan extractos de perilla incluidos en alimentos.

[0011] La presente invención se ha realizado en vista de los puntos anteriores, y es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que tenga diversos grados de acción farmacológica.

15 Medios para resolver el problema

[0012] Con el fin de conseguir el objeto anterior, la composición farmacéutica de la presente invención comprende 1,5 partes en peso de hinojo en polvo, 2,0 partes en peso de ruibarbo en polvo, 1,0 partes en peso de Glycyrrhiza en polvo, 2,0 partes en peso de corteza de felodendro en polvo, 1,0 partes en peso de cedoaria en polvo, 1,5 partes en peso de madera de Picrasma en polvo, 1,0 partes en peso de Matricaria chamomilla en polvo, 1,5 partes en peso de hierba de geranio en polvo, 1,0 partes en peso de ginseng en polvo, 1,5 partes en peso de cáscara del cítrico unshiu en polvo, 1,0 partes en peso de la raíz de Scutellaria en polvo, 1,0 partes en peso de corteza de magnolia en polvo, 2,0 partes en peso de concha de ostra en polvo, 1,0 partes en peso rizoma de cyperus en polvo, 2,0 partes en peso de la raíz de platycodon en polvo, 2,0 partes en peso de cinamomo en polvo,
25 1,0 partes en peso de rizoma de cnidium en polvo, 2,0 partes por peso de bicarbonato sódico y 4,0 partes en peso de carbonato de calcio precipitado en 30 partes en peso de la composición.

[0013] En el presente documento, el hinojo en polvo es uikyou en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene actividad para descargar el gas acumulado en el intestino (acción carminativa),
30 una actividad para facilitar el movimiento gástrico y la secreción de jugo gástrico (acción estomacal), una actividad analgésica, una actividad expectorante y una actividad sobre la mejora de la indigestión.

[0014] Además, el ruibarbo en polvo es daiou en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad catártica, una actividad antibacteriana, una actividad diurética y una actividad antitumoral.
35

[0015] Además, la Glycyrrhiza en polvo es kanzou en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene actividad como antídoto, una actividad antiespasmódica, una actividad de tipo corticoides, una actividad inhibidora sobre la secreción de ácido gástrico, una actividad expectorante, una actividad anti-inflamatoria y
40 una actividad antitusiva.

[0016] Además, la corteza de felodendro en polvo es oubaku en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad antibacteriana, una actividad anti-miótica, una actividad antiinflamatoria, una actividad diurética y una actividad estomacal.
45

[0017] Además, la cedoaria en polvo es gajutsu en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad aceleradora de la absorción, una actividad antitumoral, una actividad estomacal aromático y una actividad frente a Salmonella enteritidis.

50 **[0018]** Además, la madera de Picrasma en polvo es nigaki en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad antihelmíntica, una actividad estomacal y una actividad antiprotozoaria.

[0019] Además, la Matricaria chamomilla en polvo es una clase de fármacos chinos en bruto en la Farmacopea Japonesa, y tiene una actividad analgésica, una actividad transpirante, una actividad carminativa, una actividad antiinflamatoria, una actividad contra el frío, una actividad anti-reumatoide, una actividad antidiarreica y una actividad anti-adenoiditis.
55

[0020] Además, la hierba de geranio en polvo es un tipo de fármacos chinos en bruto en la Farmacopea Japonesa, y tiene una actividad antidiarreica y una actividad estomacal.

- [0021]** Además, el ginseng en polvo es ninjin en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad estimulante sobre el sistema nervioso, una actividad estimulante sobre el sistema de la pituitaria-córtex adrenal, una actividad estimulante sobre las funciones sexuales, una actividad cardiotónica, una actividad depresora sobre el azúcar sanguíneo, una actividad para mejorar la absorción de la digestión y el metabolismo para acelerar el apetito y promover la síntesis de proteínas, una actividad antidiurética, una actividad anti-anafiláctica, una actividad de mejora sobre la asitía, una actividad contra la diarrea, una actividad de recuperación de la fatiga, una actividad de mejora en crisis nerviosas y una actividad estomacal.
- 10 **[0022]** Además, la cáscara del cítrico unshiu en polvo es chinpi en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad expectorante, una actividad antitusiva, una actividad transpirante y una actividad estomacal.
- 15 **[0023]** Además, la raíz de Scutellaria en polvo es ougon en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad antipirética, una actividad diurética, una actividad antibacteriana, una actividad de prevención frente a infección por el virus de la gripe (acción antivírica), una actividad antimiótica, una actividad sedante, un efecto antihipertensivo, una actividad de mejora sobre la asitía, una actividad analgésica, una actividad contra la diarrea, una actividad antiinflamatoria, una actividad antiemética y una actividad astringente.
- 20 **[0024]** Además, la corteza de magnolia en polvo es kouboku en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad antibacteriana, una actividad antiespasmódica, una actividad estomacal, una actividad antihelmíntica, una actividad diurética, una actividad expectorante, una actividad antiemética y una actividad astringente.
- 25 **[0025]** Además, la concha de ostra en polvo es kaki en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad sedante, una actividad analgésica, una actividad astringente, una actividad antipirética y una actividad de resolución tumoral.
- 30 **[0026]** Además, el rizoma de Cyperus en polvo es koubushi en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad analgésica, una actividad antidepresiva, una actividad analgésica, una actividad de mejora sobre la asitía y una actividad antibacteriana.
- 35 **[0027]** Además, la raíz de platycodon polvo es kikyo en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad expectorante, una actividad antitusiva, una actividad frente al frío, una actividad antimiótica, y una actividad contra Salmonella enteritidis.
- [0028]** Además, el cinamomo en polvo (kurenpi) es una clase de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad antihelmíntica y una actividad astringente.
- 40 **[0029]** Además, el rizoma de cnidium en polvo es senkyuu en la Farmacopea Japonesa, un tipo de fármacos chinos en bruto, y tiene una actividad antiespasmódica, una actividad sedante, una actividad antihipertensiva, una actividad vasodilatadora, una actividad antibacteriana y una actividad antimiótica.
- 45 **[0030]** Además, el bicarbonato sódico es bicarbonato sódico en la Farmacopea Japonesa, y tiene una actividad antiácido en gastritis y similares, una actividad de mejora sobre la acidosis y una actividad aceleradora sobre la excreción de ácido úrico. Además, el carbonato de calcio precipitado es carbonato de calcio en la Farmacopea Japonesa, y tiene una actividad antiácido en gastritis y similares, y una actividad de mejora sobre la hiperfosfatemia.
- 50 **[0031]** La composición farmacéutica de la presente invención se puede utilizar como fármaco terapéutico para enfermedades infecciosas respiratorias.
- Efecto de la invención
- 55 **[0032]** La composición farmacéutica de la presente invención tiene diversos grados de acción farmacológica.
- Descripción detallada de la invención
- [0033]** La composición farmacéutica de la presente invención es una en la que se han mezclado 17 tipos de

fármacos chinos en bruto, y tiene 1,5 partes en peso de hinojo en polvo, 2,0 partes en peso de ruibarbo en polvo, 1,0 partes en peso de Glycyrrhiza en polvo, 2,0 partes en peso de corteza de felodendro en polvo, 1,0 partes en peso de cedoaria en polvo, 1,5 partes en peso de madera de Picrasma en polvo, 1,0 partes en peso de Matricaria chamomilla en polvo, 1,5 partes en peso de hierba de geranio en polvo, 1,0 partes en peso de ginseng en polvo, 1,5 partes en peso de cáscara del cítrico unshiu en polvo, 1,0 partes en peso de la raíz de Scutellaria en polvo, 1,0 partes en peso de corteza de magnolia en polvo, 2,0 partes en peso de concha de ostra en polvo, 1,0 partes en peso rizoma de cyperus en polvo, 2,0 partes en peso de la raíz de platycodon en polvo, 2,0 partes en peso de cinamomo en polvo, 1,0 partes en peso de rizoma de cnidium en polvo, 2,0 partes por peso de bicarbonato sódico y 4,0 partes en peso de carbonato de calcio precipitado en 30 partes en peso de la composición.

10

[0034] Además, cada uno de los 17 tipos de fármacos chinos en bruto está en forma pulverizada.

[0035] Además, la composición farmacéutica de la presente invención incluye diversos fármacos chinos en bruto, y así incluye diversos glicósidos. El glicósido incluido en la composición farmacéutica de la presente invención incluye, por ejemplo, un glicósido fenilpropanoide, un glicósido de un derivado de alcohol bencílico, un glicósido feniletanoide, un glicósido de anetol, un glicósido de glicol, un glucósido monoterprenoide, baicalina, glicirricina, un glucósido fenilpropanoide, senósido, un glucósido flavonoide y ginsenoside.

15

[0036] Además, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se administra a un animal, la composición farmacéutica se amasa con una pequeña cantidad de agua para formar una pasta, y la pasta obtenida se adhiere dentro o en torno a la boca del animal, o se mezcla con pienso, o se administra por vía oral.

20

[0037] Además, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención varía dependiendo del tipo y peso del animal. A continuación se describe 1 dosificación para cada clase de animal y cada clase de peso.

25

[0038] Por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 15 a 60 g para ganado con un peso de 300 kg o superior, de 7,5 a 30 g para ganado con un peso de 100 a 300 kg y de 3,75 a 15 g para ganado con un peso de 100 kg o inferior.

[0039] Además, por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 3 a 12 g para cerdos con un peso de 100 kg o superior.

30

[0040] Además, por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 1,5 a 6 g para ovejas y cabras con un peso de 30 a 100 kg, de 1 a 4 g para ovejas y cabras con un peso de 10 a 30 kg y de 0,6 a 2,4 g para ovejas y cabras con un peso de 10 kg o inferior.

35

[0041] Además, por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 0,15 a 0,6 g para un gato con un peso de 3 kg o superior, de 0,075 a 0,3 g para un gato con un peso de 1 a 3 kg y de 0,0375 a 0,15 g para un gato con un peso de 1 kg o inferior.

40

[0042] Además, por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 10 a 40 g para un caballo con un peso de 300 kg o superior, de 5 a 20 g para un caballo con un peso de 100 a 300 kg y de 2,5 a 10 g para un caballo con un peso de 100 kg o inferior.

[0043] Además, por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 0,7 a 2,8 g para un perro con un peso de 20 kg o superior, de 0,35 a 1,4 g para un perro con un peso de 5 a 20 kg y de 0,175 a 0,7 g para un perro con un peso de 5 kg o inferior.

45

[0044] Además, por ejemplo, 1 dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención es de 0,07 a 0,28 g para un pollo en una fase de polluelo tardía, de 0,035 a 0,14 g para un pollo en una fase de polluelo intermedia y de 0,0175 a 0,07 g para un pollo en una fase de polluelo joven.

50

[0045] La composición farmacéutica de la presente invención mezcla 17 tipos de fármacos chinos en bruto como se ha descrito anteriormente, y así, mejora los síntomas en enfermedades gastrointestinales, debilidad gastrointestinal y asitia y mejora los síntomas de la diarrea, gastritis, úlcera gastrointestinal, estreñimiento y dolor por cólico. Puesto que se puede esperar una mayor eficacia del fármaco, la composición farmacéutica de la presente invención se ha usado para enfermedades respiratorias, coccidiosis, dermatomicosis, criptosporidiosis, colibacilosis, clostridiosis y enfermedades infecciosas víricas, y se confirmó la presencia o ausencia de sus efectos.

55

(Efecto terapéutico sobre la enfermedad infecciosa respiratoria)

5 **[0046]** La composición farmacéutica (30 g) de la invención se administra dos veces al día a 9 terneros negros de Japón en crecimiento con una edad de 7 a 8 meses y que tienen síntomas respiratorios, y se examinaron sus resultados.

10 **[0047]** La temperatura corporal durante el primer examen médico fue de $39,7 \pm 0,4$ °C y la temperatura corporal después de dos días fue de $39,3 \pm 0,4$ °C. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,01$). La temperatura corporal pasó a ser de $38,9 \pm 0,3$ °C después de 4 días, y la dolencia mejoró casi por completo.

[0048] La velocidad de respiración durante el primer examen médico fue de $53,8 \pm 16,1$ veces/minuto, y pasó a ser de $45,0 \pm 11,7$ veces/minuto al día siguiente. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$).

15 **[0049]** Posteriormente, se observó un cambio en la temperatura corporal 2 horas después de la administración a 9 terneros negros de Japón con una edad de 4 a 6 meses. En 5 terneros a los que se les había administrado la composición farmacéutica de la presente invención de acuerdo con el ejemplo de dosificación interior, la temperatura corporal fue de $39,6 \pm 0,6$ °C antes de la administración y de $39,7 \pm 0,5$ °C después de la administración. No se observó ninguna diferencia. En 4 terneros a los que se les había administrado la composición farmacéutica de la presente invención en una dosificación doble a la dosificación anteriormente mencionada, la temperatura corporal fue de $39,8 \pm 0,4$ °C antes de la administración y bajó a $39,6 \pm 0,6$ °C. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$).

(Efecto preventivo sobre la enfermedad infecciosa respiratoria)

25 **[0050]** Se administró tilmicosina (3000 mg) una vez a 16 terneros con una edad de 10 meses aproximadamente introducidos en una granja de engorde al mismo tiempo y se mezclaron 15 g de la composición farmacéutica de la presente invención con su pienso dos veces al día de forma continua durante una semana (grupo de terneros de ensayo).

30 **[0051]** Como controles, se administraron 3000 mg de tilmicosina una sola vez a 40 terneros de 10 meses aproximadamente (grupo de terneros control).

35 1 semana después de la introducción, se observó fiebre ($39,5 \pm 0,3$ °C) en 2 terneros (12,5 %) y se observó descarga nasal purulenta en 6 terneros (37,5 %) en el grupo de terneros de ensayo. Se observó fiebre ($40,5 \pm 0,7$ °C) en 6 terneros (15,0 %) y se observó descarga nasal purulenta en 26 terneros (65,0 %) en el grupo de terneros control.

40 **[0052]** Además, se llevó a cabo una prueba de X^2 (chi-cuadrado) por el número de terneros con descarga nasal purulenta, pero no se observaron diferencias significativas.

[0053] Por tanto, se confirmó la eficacia de la composición farmacéutica de la presente invención para enfermedades respiratorias.

45 **[0054]** Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica de la presente invención mezcla 17 tipos de fármacos chinos en bruto, y así tiene efectos terapéuticos sobre la enfermedad infecciosa respiratoria, además de mejorar los efectos sobre los síntomas en enfermedades gastrointestinales, debilidad gastrointestinal y asitia así como la mejora de los efectos sobre los síntomas en diarrea, gastritis, úlcera gastrointestinal, estreñimiento y dolor por cólico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende,
- 5 1,5 partes en peso de hinojo en polvo,
2,0 partes en peso de ruibarbo en polvo,
1,0 partes en peso de Glycyrrhiza en polvo,
2,0 partes en peso de corteza de felodendro en polvo,
1,0 partes en peso de cedoaria en polvo,
- 10 1,5 partes en peso de madera de Picrasma en polvo,
1,0 partes en peso de Matricaria chamomilla en polvo,
1,5 partes en peso de hierba de geranio en polvo,
1,0 partes en peso de ginseng en polvo,
1,5 partes en peso de cáscara del cítrico unshiu en polvo,
- 15 1,0 partes en peso de la raíz de Scutellaria en polvo,
1,0 partes en peso de corteza de magnolia en polvo,
2,0 partes en peso de concha de ostra en polvo,
1,0 partes en peso rizoma de cyperus en polvo,
2,0 partes en peso de la raíz de platycodon en polvo,
- 20 2,0 partes en peso de cinamomo en polvo,
1,0 partes en peso de rizoma de cnidium en polvo,
2,0 partes por peso de bicarbonato sódico y
4,0 partes en peso de carbonato de calcio precipitado en 30 partes en peso de la composición para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas respiratorias.