

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 190**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2009 E 09816166 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2327407**

54 Título: **Agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos gastrointestinales funcionales**

30 Prioridad:

26.09.2008 JP 2008248932

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

18.09.2014

73 Titular/es:

**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, Shibaura 2-chome Minato-ku
Tokyo 108-8532, JP**

72 Inventor/es:

**TAMAOKI, SATORU;
SATO, JUN y
SUDO, KATSUICHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 496 190 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 profiláctico y/o terapéutico para trastornos gastrointestinales funcionales

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente que contiene refaximin como un ingrediente eficaz para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional, en el que el trastorno gastrointestinal funcional es una dispepsia funcional con diarrea.

Técnica antecedente

10 Los síntomas tales como diarrea, estreñimiento y dolor abdominal se observan en enfermedades con diversos cambios orgánicos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, una infección del tracto gastrointestinal y un tumor). Por otro lado, dichos síntomas se observan también en muchas enfermedades en las que no se reconoce ninguna anomalía orgánica mediante un examen endoscópico o un examen usando un medio de contraste. En cuanto a las enfermedades que expresan estos síntomas, se han determinado criterios diagnósticos globales, y los criterios de Roma III se han publicado en 2006 como los criterios diagnósticos actuales, que clasifican las enfermedades particularmente en base al dominio en el que se expresa un síntoma. Los pacientes se han clasificado en diversas enfermedades, según estos
15 criterios de diagnóstico y han recibido los tratamientos médicos necesarios.

Además, se observan también muchos síntomas alimentarios no clasificados por los criterios diagnósticos anteriores. En los ensayos clínicos reales, se ha evaluado también la calidad de vida (CDV) de los pacientes. Por ejemplo, en un ensayo clínico de una dispepsia funcional, se ha usado ampliamente una escala de evaluación de síntomas gastrointestinales (EESG) para la estimación de la calidad de vida. El elemento de evaluación incluye (1) reflejo ácido,
20 (2) dolor abdominal, (3) indigestión, (4) diarrea, (5) estreñimiento y otros, y ha sido clasificado y evaluado.

Hasta ahora, ha sido difícil identificar una causa del desarrollo (o sideración) o para seleccionar una técnica de diagnóstico o tratamiento para un trastorno gastrointestinal funcional en el que no se ha reconocido ningún cambio orgánico o patológico. Como resultado, se ha producido una cierta confusión, desconfianza e incomprensión entre los médicos, los pacientes y el público en general. Además, tal como se describe en Gastroenterol 130, 1377-1390, 2006
25 (documento no de patente 1), la tendencia ha sido la de exagerar el estrés como la causa del desarrollo. En la actualidad, hay técnicas de tratamiento insuficientes para las enfermedades clasificadas en base al diagnóstico según los criterios de Roma III o similares, excepto parte de las enfermedades. Como resultado de la divulgación de los criterios de diagnóstico, se esperaba además aclarar la causa del desarrollo de cada enfermedad o estudiar la técnica de tratamiento precisa correspondiente en el futuro. De esta manera, una sustancia de control de un neurotransmisor (serotonina) que está implicada o participa en la motilidad del tracto intestinal fue desarrollada para un trastorno gastrointestinal funcional específico. Sin embargo, después de su comercialización, se canceló una venta de la sustancia de control debido a sus efectos secundarios. De esta manera, ha existido una fuerte necesidad de fármacos terapéuticos que no tengan efectos secundarios.

30 Por otro lado, la patente japonesa N° 61-23192 (JP-61-23192B, documento de patente 1) menciona que un compuesto "refaximin" sintetizado como un derivado de rifamicina es un antibiótico que tiene una actividad de diversas especies de una cepa Gram-positiva, una cepa Gram-negativa, una bacteria aeróbica y una bacteria anaerobia. Además, debido a que refaximin no es absorbido sistémicamente, una primera característica significativa de refaximin es la de no expresar ningún efecto secundario cuando es administrado al cuerpo humano. Además, debido a la falta de absorción sistémica, una segunda característica importante es la de no tener ninguna influencia adversa, en la sangre, a la cinética de otros fármacos que se usan en combinación con refaximin, ni interacciones de fármacos.
40

Refaximin ya ha sido usado ampliamente como un agente terapéutico para la infección intestinal, encefalopatía hepática e infección de la piel. Además, en relación con refaximin, se menciona lo siguiente: refaximin ha sido comercializado en los Estados Unidos como un fármaco adaptable para el tratamiento de la diarrea del viajero (12 años de edad o más) causada por *Escherichia coli* no invasiva [Annals of Internal Medicine, 142 (10), p.805-812, 2005
45 (documento no de patente 2)]; refaximin es útil para prevenir o tratar colpopatía bacteriana [patente japonesa N° 2834951 (JP-2834951B, documento de patente 2)]; refaximin es útil para prevenir o tratar la indigestión gástrica causada por *Helicobacter pylori* [patente japonesa N° 2755550 (JP-2755550B, documento de patente 3)]; refaximin es útil para prevenir o tratar la diarrea causada por criptosporidiosis [solicitud de patente japonesa expuesta al público N° 226645/1998 (JP-10-226645A, documento de patente 4)]; refaximin es útil para la prevención o el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII) o similares (publicación internacional WO 01/11077 (documento de patente 5) y Annals of Internal Medicine, 145 (8), p.557-563, 2006 (documento no de patente 3)).
50

Sin embargo, no se han obtenido resultados de refaximin en un trastorno gastrointestinal funcional (en particular, un trastorno gastroduodenal funcional). Además, no se conoce ningún agente para prevenir o tratar un trastorno gastrointestinal funcional (particularmente, un trastorno gastroduodenal funcional) que contenga refaximin como un

ingrediente eficaz.

Documentos de la técnica relacionada

Documentos de patente

- Documento de patente 1: JP-61-23192B (reivindicación 1 y columna 23)
- 5 Documento de patente 2: JP-2834951B (reivindicación 1)
- Documento de patente 3: JP-2755550B (reivindicación 1)
- Documento de patente 4: JP-10-226645A (reivindicación 1)
- Documento de patente 5: Documento WO 01/11077 (reivindicación 1)

Documentos no de patente

- 10 Documento no de patente 1: Gastroenterol 130, 1377-1390, 2006
- Documento no de patente 2: Annals of Internal Medicine, 142 (10), p.805-812, 2005
- Documento no de patente 3: Annals of Internal Medicine, 145 (8), p.557-563, 2006

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

- 15 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es el de proporcionar un agente útil para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional.

Medios para resolver los problemas

- 20 Los inventores de la presente invención realizaron estudios intensivos para conseguir los objetos anteriores y finalmente encontraron que refaximin tiene actividades curativas contra un trastorno gastrointestinal funcional (particularmente, un trastorno gastroduodenal funcional, que es diferente del síndrome del intestino irritable (SII) en categorías), particularmente, una función anormal del intestino tal como dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. La presente invención se consiguió en base a los descubrimientos indicados anteriormente e investigaciones adicionales.

- 25 Es decir, la presente invención se refiere a un agente que contiene refaximin como un ingrediente eficaz para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional, en el que el trastorno gastrointestinal funcional es dispepsia con diarrea. Según la presente invención, el número de deposiciones puede ser reducido (o controlado o eliminado). Además, la presente invención puede normalizar la naturaleza de las heces. Además, la presente invención puede mejorar la motilidad del tracto intestinal. Estos efectos de refaximin nunca podrían predecirse a partir de las acciones farmacológicas conocidas convencionalmente de refaximin.

Efectos de la invención

- 30 El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención que contiene refaximin como un ingrediente eficaz es útil para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional, en el que el trastorno gastrointestinal funcional es una dispepsia funcional con diarrea. Además, el agente de prevención y/o tratamiento de la invención tiene actividades curativas contra un trastorno funcional del intestino (tal como dolor abdominal, diarrea o estreñimiento) derivado de las enfermedades indicadas anteriormente. Por lo tanto, según la presente invención, el número de
- 35 deposiciones puede ser reducido (o controlado o eliminado) y la naturaleza de las heces puede ser normalizada. Además, la presente invención puede mejorar la motilidad del tracto intestinal. Además, refaximin, que es un compuesto de propósito general para preparaciones farmacéuticas y no muestra absorción sistémica, tiene menos efectos secundarios y suficiente seguridad.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La Fig. 1 es una gráfica para ilustrar los resultados en el Ejemplo 1.

Descripción de las realizaciones

El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención contiene refaximin como un ingrediente eficaz. Refaximin puede ser amorfo o cristalino. La forma cristalina de refaximin no está particularmente limitada a una forma específica y puede ser diversos polimorfos (por ejemplo, polimorfos cristalinos α , β y γ).

Refaximin puede ser producido de una manera convencional. Por ejemplo, los detalles del procedimiento de producción de refaximin pueden encontrarse en el documento de patente 1 (JP-61-23192B), la solicitud de patente japonesa abierta a la inspección pública N° 2007-509904 (JP-2007-509904A) y el documento WO 06/94662.

5 Refaximin tiene actividades curativas contra el trastorno funcional del intestino, indicado anteriormente. Además, estas actividades curativas pueden ser realizadas a través de una acción antibacteriana sobre diversas bacterias o a través de un receptor PXR (receptor X de pregnano), que es uno de los receptores intranucleares para proteger un cuerpo vivo contra los alimentos o sustancias extrañas. El receptor PXR existe en el estómago y el duodeno (y otras células del tracto intestinal o células que intervienen o participan en la inflamación o la inmunización, y similares) y presenta o asume un sistema para proteger un cuerpo vivo contra sustancias extrañas. Las funciones del receptor PXR funciona para proteger el cuerpo vivo no sólo en una enfermedad inflamatoria, sino también después de la recuperación de una inflamación o en otros trastornos gastrointestinales funcionales no acompañados de ningún cambio orgánico. Además, refaximin no se absorbe sistémicamente (es decir, es no absorbible) y ha sido usado como un componente farmacéutico anteriormente. Por consiguiente, el agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención tiene menos efectos secundarios y seguridad establecida, y puede ser usado de manera segura para mamíferos (en particular, por ejemplo, seres humanos). Además, refaximin tiene una característica que no produce bacterias resistentes incluso en la administración repetida.

El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención es eficaz para el trastorno gastrointestinal funcional indicado anteriormente. El trastorno gastrointestinal funcional muestra mayor incidencia en gastroenterología y es una importante categoría de enfermedad. El trastorno gastrointestinal funcional se divide en muchas enfermedades según los criterios de Roma III. En los criterios de Roma III, los trastornos del tracto gastrointestinal que no expresan ninguna enfermedad orgánica se clasifican en A a H: "A: trastornos esofágicos funcionales", "B: trastornos gastroduodenales funcionales (por ejemplo, dispepsia funcional)", "C: trastornos funcionales del intestino (por ejemplo, síndrome de intestino irritable (IBS))", "D: síndrome de dolor abdominal funcional", "E: trastornos funcionales de vesícula biliar y esfínter de Oddi", "F: trastornos anorrectales funcionales", "G: Trastornos funcionales: recién nacidos y niños pequeños" y "H: Trastornos funcionales: niños y adolescentes".

Estas clasificaciones incluyen las siguientes: "A: trastornos esofágicos funcionales (por ejemplo, A1. Pirosis funcional, A2. Dolor torácico funcional de presunto origen esofágico, A3. Disfagia funcional, A4. Globus (globo histérico; disfagia))", "B: trastornos gastroduodenales funcionales (por ejemplo, B1. Dispepsia funcional (DF) (por ejemplo, B1a. Síndrome de distrés postprandial (PDS), B1b. Síndrome de dolor epigástrico (EPS)), B2. Trastornos eruptivos (por ejemplo, B2a. Aerofagia, B2b. Eructación excesiva no especificada), B3. Trastornos con vómitos y náuseas (por ejemplo, B3a. Náusea crónica idiopática (CIN), B3b. Vómito funcional, B3c. Síndrome de vómitos cíclicos (CVS)), B4. Síndrome de rumiación en los adultos)", "C: trastornos funcionales del intestino (por ejemplo, C2. Inflamación/distensión funcional, C4. Diarrea funcional, C5. Trastorno funcional del intestino no especificado)", "D: síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS)", "E. Trastornos funcionales de vesícula biliar y de esfínter de Oddi (por ejemplo, E1. Trastorno funcional de la vesícula biliar, E2. Trastorno biliar funcional de esfínter de Oddi, E3. Trastorno pancreático funcional de esfínter de Oddi)", "F: trastornos anorrectales funcionales (por ejemplo, F1. Incontinencia fecal funcional, F2. Dolor anorrectal funcional (por ejemplo, F2a. Proctalgia crónica (por ejemplo, F2a1. Síndrome Levator Ani, F2a2. Dolor anorrectal funcional no especificado), F2b. Proctalgia fugaz), F3. Trastornos funcionales de la defecación (por ejemplo, F3a. Defecación disinérgica, F3b. Propulsión defecatoria inadecuada)", "G: Trastornos funcionales: recién nacidos y niños pequeños (por ejemplo, G1. Regurgitación infantil, G2. Síndrome de rumiación infantil, G3. Síndrome de vómitos cíclicos, G4. Cólico infantil, G5. Diarrea funcional)", "H: trastornos funcionales: niños y adolescentes (por ejemplo, H1. Vómito y aerofagia (por ejemplo, H1a. Síndrome de rumiación adolescente, H1b. Síndrome de vómitos cíclicos (CVS), H1c. Aerofagia), H2. Trastornos gastrointestinales funcionales relacionados con dolor abdominal (FGID) (por ejemplo, H2a. Dispepsia funcional (DF), H2c. Migraña abdominal, H2d. Dolor abdominal funcional en la infancia (por ejemplo, H2d1. Síndrome de dolor abdominal funcional en la infancia)), H3. Estreñimiento e incontinencia (por ejemplo, H3b. Incontinencia fecal no retentiva)".

Además, la clasificación incluye las siguientes: "B: trastornos gastroduodenales funcionales (por ejemplo, dispepsia funcional)", "C: Trastornos funcionales del intestino (por ejemplo, distensión abdominal funcional, diarrea funcional)", "D: Síndrome de dolor abdominal funcional", "F: Trastornos anorrectales funcionales (por ejemplo, incontinencia fecal funcional, dolor anorrectal funcional, trastorno de defecación funcional)", "G: Trastornos funcionales: recién nacidos y niños pequeños (por ejemplo, diarrea funcional en bebés)", "H: Trastornos funcionales: niños y adolescentes (por ejemplo, dolor abdominal funcional en la infancia, incontinencia fecal no retentiva infantil)".

En particular, la presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno gastroduodenal funcional, en el que el trastorno gastroduodenal funcional es una dispepsia funcional con diarrea, que está incluida en los criterios de Roma III, en el que el trastorno gastroduodenal funcional incluye una dispepsia funcional.

La dispepsia funcional, uno de los trastornos gastroduodenales funcionales, se refiere a enfermedades (síntomas) causados por una función anormal del tracto gastrointestinal, excluyendo la enfermedad de reflujo gastroesofágico

(ERGE) y el síndrome del intestino irritable (SII). Sus síntomas incluyen dolor abdominal, diarrea o estreñimiento en el vientre o intestino, y acidez, plenitud postprandial molesta, o gastralgia en esófago o estómago. En la dispepsia funcional, se ha informado acerca de algunos síntomas, por ejemplo, motilidad anormal del tracto gastrointestinal, infusión de grasa o jugo de duodeno, hiperalgesia debida a la distensión del globo del tracto intestinal, y anormalidades del sistema nervioso. Estos síntomas actúan sobre la motilidad del tracto intestinal (tiempo de tránsito) y desencadenan una defecación anormal o una forma (o aspecto) anormal de las heces, tal como diarrea o estreñimiento. Por lo tanto, es importante evaluar los efectos sobre la dispepsia funcional en base no sólo al síntoma que es el criterio de diagnóstico, sino también la evaluación de la calidad de vida según GSRS o similares. En la actualidad, con respecto a los síntomas de diarrea de la dispepsia funcional, se ha informado de que aproximadamente el 80% de los pacientes con dispepsia funcional tiene hábitos intestinales anormales (tal como la defecación), y aproximadamente el 20% del 80% de los pacientes tiene síntoma de diarrea (*Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 14; 24 (2): 405). El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención tiene efectos beneficiosos sobre una dispepsia funcional con diarrea.

Incidentalmente, aunque el SII (síndrome del intestino irritable) se clasifica como "C: trastornos funcionales del intestino" en los criterios de Roma III, esta enfermedad es diferente de las enfermedades a las que puede aplicarse la presente invención. Por ejemplo, según los criterios de Roma III, el SII se define como el dolor asociado con el cambio en el hábito intestinal. El SII es distinto de una diarrea funcional caracterizada por heces acuosas y sin dolor, o una hinchazón funcional cuando no hay ningún cambio en el hábito intestinal. Además, la dispepsia funcional incluye plenitud postprandial molesta, saciedad temprana, epigastralgia o ardor epigástrico y se diferencia del SII en estos puntos. El duodeno, que es la posición de inicio del movimiento helicoidal del tracto intestinal, desempeña un papel en todo el control y la regulación del movimiento del tracto intestinal y mantiene la función del tracto gastrointestinal en cooperación con un tracto gastrointestinal inferior. La función intestinal anormal está implicada de manera significativa con la dispepsia funcional. Según la presente invención, el movimiento del tracto intestinal o del intestino puede ser mejorado o aumentado.

Además, la diarrea indicada anteriormente incluye un síntoma convencional, por ejemplo, diarrea osmótica, diarrea secretora, colitis microscópica (colitis colágena o linfocítica), diarrea exudativa, diarrea causada por la disminución en el tiempo de absorción, diarrea de malabsorción y diarrea paradójica. En la presente invención, el número de deposiciones puede ser reducido (o controlado o eliminado), y la naturaleza de las heces puede ser normalizada.

El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención contiene refaximin. El agente puede comprender refaximin solo, como un producto farmacéutico, o puede ser usado como una composición farmacéutica (o preparación) que contiene refaximin en combinación con un vehículo (por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable).

Con respecto a la composición farmacéutica, el vehículo puede ser seleccionado, de manera adecuada, dependiendo de la forma de la composición o preparación (es decir, la forma de dosificación), la vía de administración y la aplicación. La forma de dosificación no está particularmente limitada a una forma de dosificación específica, y puede ser una preparación sólida (por ejemplo, preparaciones en polvo, polvos, preparaciones granuladas (por ejemplo, gránulos y gránulos microfinos), preparaciones esféricas o esferoidales, píldoras, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales, comprimidos de desintegración oral, pastillas, comprimidos masticables), cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas y microcápsulas), jarabes secos, supositorios, preparaciones de tipo película y preparaciones de tipo lámina), una preparación semisólida (por ejemplo, geles, gelatinas, preparaciones similares a pastillas de goma y preparaciones similares a un pastel o pasta), una preparación líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabe, elixir, y soluciones inyectables (o inyecciones)). Además, pueden incluirse también pulverizaciones o aerosoles de preparaciones en polvo y/o una preparación líquida. Incidentalmente, las cápsulas pueden ser una cápsula llena de un líquido o una cápsula llena con una preparación sólida (por ejemplo, gránulos). Además, la preparación puede ser una preparación liofilizada. Además, la preparación de la presente invención puede ser una preparación que libera el ingrediente activo o los ingredientes activos a una velocidad controlada, es decir, una preparación de liberación sostenida o una preparación de liberación rápida. Incidentalmente, en los aerosoles utilizados para un agente inhalante, un procedimiento para generar un aerosol no está particularmente limitado a un procedimiento específico. Por ejemplo, un ingrediente médicamente eficaz y un propelente (por ejemplo, una alternativa para el clorofluorocarbono) pueden ser llenados en un único recipiente hermético y pueden ser pulverizados. Además, un ingrediente médicamente eficaz y un gas comprimido (tal como dióxido de carbono o gas nitrógeno) pueden ser llenados en recipientes separados y pueden ser pulverizados en forma de un nebulizador o un atomizador. Además, la preparación puede ser una forma de dosificación oral o una forma de dosificación parenteral (por ejemplo, colunarios e inhalantes). Además, la preparación puede ser una forma de administración tópica o local (por ejemplo, soluciones, tales como inyecciones (inyecciones acuosas, inyecciones no acuosas) y suspensiones). La preparación de la presente invención es prácticamente una preparación sólida (particularmente, una forma de administración oral).

El vehículo puede seleccionarse de manera adecuada, dependiendo de la vía de administración y la aplicación de la preparación, a partir de componentes (por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, y un agente de revestimiento) enumerados en la Farmacopea Japonesa, (1) Handbook of Pharmaceutical Excipients

(Maruzen Company, Ltd., (1989)), (2) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2000 (Yakuji Nippo Ltd., publicado en Marzo de 2002), (3) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2005 (Yakuji Nippo Ltd., publicado en Mayo de 2005), (4) Pharmaceuticals, quinta edición revisada (Nankodo, Co., Ltd. (1997)), y (5) Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 (Yakuji Nippo Ltd., publicado en Agosto de 2003). Por ejemplo, el vehículo para una preparación sólida es prácticamente al menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en un excipiente, un aglutinante y un desintegrante. Puede usar un aditivo, tal como un lípido, como el vehículo.

El excipiente puede incluir un sacárido o un alcohol de azúcar tal como lactosa, azúcar blanco o azúcar refinado, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol o xilitol; un almidón tal como almidón de maíz o un almidón de patata; un polisacárido tal como celulosa cristalina (incluyendo una celulosa microcristalina); y dióxido de silicio o un silicato tal como anhídrido silícico ligero o un silicato de aluminio sintético. El aglutinante puede incluir un almidón soluble en agua tal como un almidón pregelatinizado o un almidón parcialmente pregelatinizado; un polisacárido tal como agar, goma de acacia (o goma arábiga), dextrina, alginato de sodio, goma tragacanto, goma de xantano, ácido hialurónico, pectina, o sulfato de condroitina de sodio; un polímero sintético tal como polivinilpirrolidona, poli (alcohol vinílico), polímero de carboxivinilo, polímero poliacrílico, ácido poliláctico o polietilenglicol; éter de celulosa tal como metil celulosa, etil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. El desintegrante puede incluir carbonato de calcio, carboximetil celulosa o una sal de los mismos (por ejemplo, carmelosa, carmelosa de sodio y carmelosa de calcio), polivinilpirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada (povidona reticulada)), hidroxipropilcelulosa poco sustituida. Estos vehículos pueden ser usados individualmente o en combinación.

Por ejemplo, puede usarse, como el agente de revestimiento, un sacárido o un azúcar, un derivado de celulosa tal como etil celulosa o hidroxietil celulosa, poli (oxietilenglicol), ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímero metacrilato de metilo – ácido (met) acrílico y eudragit (un copolímero de ácido metacrílico y ácido acrílico). El agente de revestimiento puede ser un componente entérico (por ejemplo, ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa y copolímero metacrilato de metilo – ácido (met) acrílico) o un componente soluble gástrico que comprende un polímero (por ejemplo, Eudragit) que contiene un componente básico, tal como (met) acrilato de dialquilaminoalquilo. Además, la preparación puede ser una cápsula que tiene dicho un componente entérico o un componente soluble gástrico como una cubierta de la cápsula.

En el vehículo de la preparación líquida, un vehículo a base de aceite puede incluir un aceite derivado de plantas o animales (por ejemplo, un aceite derivado de vegetales, tal como aceite de jojoba, aceite de oliva, aceite de palma o aceite de semilla de algodón; y un aceite derivado de animales tal como escualeno), un aceite mineral (por ejemplo, vaselina líquida y aceite de silicona). Un vehículo acuoso puede incluir agua (por ejemplo, agua purificada o agua estéril, agua destilada para inyección), solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de glucosa, disolvente orgánico soluble en agua [por ejemplo, un alcohol alifático inferior tal como etanol o isopropanol; un (poli) alquilenglicol (por ejemplo, etilenglicol y poli (etilenglicol)); y glicerina], isosorburo de dimetilo y dimetilacetamida. Además, el vehículo de la preparación semisólida puede ser seleccionado de entre el vehículo de la preparación sólida y/o el de la preparación líquida. Además, el vehículo de la preparación semisólida puede contener un lípido.

El lípido puede incluir una cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de carnauba, manteca de cacao, lanolina, parafina y vaselina), un éster de ácido graso superior (o de cadena larga) [por ejemplo, un éster de alquilo de un ácido graso saturado o insaturado, y un éster de un ácido graso con un alcohol polivalente (tal como poli (alquilen C₂₋₄ glicol), glicerina o poliglicerina) (por ejemplo, un glicérido)], un aceite endurecido (o hidrogenado), un alcohol superior (por ejemplo, un alcohol alifático saturado tal como alcohol estearílico y un alcohol alifático insaturado tal como alcohol oleílico), un ácido graso superior (por ejemplo, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido oleico y ácido esteárico), y un jabón metálico (por ejemplo, una sal metálica de un ácido graso, tal como una sal de sodio de ácido graso de aceite de palma o estearato de calcio).

En la preparación, pueden usarse adecuadamente aditivos conocidos dependiendo de una vía de administración y una forma de dosificación. Dicho aditivo puede incluir, por ejemplo, un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio y poli (etilenglicol) 6000), un adyuvante disgregante, un agente antioxidante o un antioxidante, un emulsionante (por ejemplo, una diversidad de tensioactivos, tales como un tensioactivo no iónico), un agente dispersante, un agente de suspensión, un agente disolvente, un adyuvante de disolución, un espesante (por ejemplo, un polímero soluble en agua tal como un polímero de carboxivinilo, poli (alcohol vinílico), carragenina o gelatina, y un éter de celulosa tal como carboximetil celulosa), un agente de ajuste de pH o un tampón (por ejemplo, tampón de ácido cítrico-citrato de sodio), un estabilizador, un agente antiséptico o un conservante (por ejemplo, un parabeno tal como metil parabeno o butil parabeno), un fungicida o un agente antibacteriano (por ejemplo, un compuesto de ácido benzoico tal como benzoato de sodio), un agente antiestático, un corrector o un agente enmascarante (por ejemplo, agente edulcorante), un agente colorante (por ejemplo, un colorante y un pigmento tal como colcothar), un desodorante o un perfume (por ejemplo, una sustancia aromática), un agente refrescante, un agente antiespumante, un agente isotonzante y un agente calmante. Estos aditivos pueden ser usados individualmente o en combinación.

Por ejemplo, para la solución inyectable, normalmente, el agente disolvente, el adyuvante de disolución, el agente de suspensión, el tampón, el estabilizante y el conservante pueden ser usados como el aditivo en casos prácticos. Incidentalmente, para una inyección en polvo, que se disuelve o suspende en un disolvente antes de la administración, pueden añadirse aditivos convencionales usados para una inyección en polvo.

5 Además, en una preparación de administración tópica o local, tal como una preparación inhalante o una preparación absorbible transdérmicamente, en la práctica, normalmente puede usarse, como el aditivo, adyuvante de disolución, estabilizador, tampón, agente de suspensión, emulsionante y conservante.

10 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser preparada usando un componente vehículo, además de un ingrediente eficaz y, si es necesario, un aditivo y similares, con una forma de preparación convencional (por ejemplo, un procedimiento de producción descrito en la Farmacopea Japonesa 15ª edición o un procedimiento según el procedimiento de producción). La preparación sólida puede ser producida, por ejemplo, usando un vehículo en polvo (por ejemplo, un vehículo seleccionado de entre el grupo que consiste en un aglutinante, un excipiente y un disgregante) junto con un ingrediente eficaz (por ejemplo, refaximin, si es necesario otros componentes). Por ejemplo, los gránulos pueden ser preparados granulando el ingrediente eficaz y el componente vehículo mediante granulación por extrusión o granulación por pulverización y, si es necesario, regulando el tamaño del gránulo resultante. Los comprimidos pueden ser producidos mezclando la materia granulada y el aditivo, si es necesario, y moldeando por compresión la mezcla resultante. Además, si es necesario, los comprimidos pueden ser revestidos para enmascarar el sabor o impartir una propiedad entérica o una acción sostenida a los mismos con procedimientos conocidos de por sí. Las cápsulas pueden ser preparadas rellenando gránulos en una cápsula. Además, las preparaciones sólidas de pasta o similares a un pastel pueden ser preparadas mezclando y amasando el ingrediente eficaz y el vehículo en polvo junto con un componente humectante (por ejemplo, vehículo líquido, vehículo de gel, vehículo sólido o semisólido y aditivo). Además, las preparaciones en polvo pueden ser producidas mezclando el ingrediente eficaz y el vehículo en polvo y, si es necesario, otros componentes (por ejemplo, otros vehículos y otros aditivos).

25 El contenido de refaximin de la preparación y la cantidad a administrar (o dosis) del agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención pueden ser seleccionados adecuadamente según el sujeto a ser administrado, la edad, el peso corporal, el sexo y el estado (por ejemplo, un estado funcional y un estado de una enfermedad) del sujeto, la duración (o período o programa) de administración, la forma de dosificación y el procedimiento (o ruta) de administración. El contenido de refaximin de la preparación es, por ejemplo, del 0,01 al 90% en peso, preferentemente del 0,05 al 80% en peso y, más preferentemente, del 0,1 al 70% en peso (por ejemplo, del 0,5 al 50% en peso) en términos de contenido de sólidos respecto a la cantidad total del agente.

35 El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención puede ser usado para animales no humanos o mamíferos y normalmente se aplica, de manera segura, para los seres humanos. Normalmente, la dosis de refaximin es, por ejemplo, de 1 a 3.000 mg, preferentemente de 10 a 2.000 mg (por ejemplo, de 50 a 1.700 mg) y, más preferentemente, de 100 a 1.500 mg (por ejemplo, de 500 a 1.200 mg) para seres humanos por día cuando el agente es administrado por vía oral a un adulto normal (peso de 65 kg). El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención puede ser administrado una vez al día, o dos veces o más (por ejemplo, entre dos y cinco veces) por día. Incidentalmente, teniendo en cuenta el estado (por ejemplo, un estado funcional y un estado de una enfermedad), la edad, el sexo y el peso corporal del paciente, se determinan la ruta de administración y la cantidad óptima del agente.

40 El agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención puede ser usado en combinación con uno o más de otros fármacos, siempre que la combinación no tenga un efecto adverso.

45 El fármaco que puede ser administrado en combinación con el agente (o fármaco co-administrable) puede ser un fármaco de bajo peso molecular, un polipéptido, un anticuerpo o una vacuna. Por ejemplo, el fármaco puede incluir un agente estomacal, un agente digestivo, una enzima digestiva, un antiácido, un antiemético, un agente anti-estreñimiento o un agente catártico, un fármaco terapéutico contra diarrea [por ejemplo, un fármaco antimicrobiano, un estegnótico, un adsorbente, un fármaco para deprimir el motor del tracto intestinal y un remedio intestinal], y un fármaco terapéutico para la úlcera digestiva. El fármaco terapéutico para la úlcera digestiva puede incluir, por ejemplo, agentes de protección contra factores que causan daños en los tractos gastrointestinales [por ejemplo, un agente anti-estrés, tal como agente contra la ansiedad, un neutralizador tal como un antiácido, y un inhibidor de la secreción gástrica tal como un fármaco anticolinérgico, un fármaco antigástrico, un inhibidor del receptor de muscarina, un inhibidor del receptor H2, o un inhibidor de la bomba de protones], un agente protector [por ejemplo, un agente protector para el sitio de úlcera focal, un agente incarnante, un apoplegmático, un mejorador de la microcirculación de la mucosa, y una preparación de prostaglandinas]. Además, si es necesario, puede usarse un fármaco crudo (o galénico), un compuesto de vitaminas (por ejemplo, vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D y vitamina E), un compuesto mineral, un compuesto de amino ácidos.

55 Cuando el agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención se usa en combinación con otros fármacos, la forma de dosificación no está particularmente limitada a una forma específica. Por ejemplo, los dos pueden ser preparados de manera simultánea y pueden ser administrados como una única preparación o pueden ser preparados

por separado y pueden ser administrados al mismo tiempo o por separado a través de la misma vía de administración. Además, los dos pueden ser preparados por separado y pueden ser administrados al mismo tiempo o por separado a través de una vía de administración diferente.

5 La proporción de los otros fármacos puede ser, por ejemplo, de 0,01 a 500 partes en peso, preferentemente de 0,1 a 100 partes en peso y, más preferentemente, de 0,5 a 50 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de refaximin.

Aplicabilidad industrial

10 Debido a que el agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención contiene refaximin como un ingrediente eficaz, el agente tiene un excelente efecto de prevención y/o de tratamiento sobre una dispepsia funcional con diarrea. El agente tiene menos efectos secundarios y una alta seguridad.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden describir la presente invención más detalladamente.

Ejemplo 1

15 (Ensayo de inhibición del número de deposiciones un modelo de hiperdefecación inducida por estrés por evitación de agua)

20 Cada una de las ratas tuvo acceso libre a un suplemento nutricional enteral, ELENTAL (0,25 g/ml, fabricado por Ajinomoto Co., Inc.) contenido en una botella de alimentación de agua durante siete días antes de un tratamiento con TNBS (ácido 2,4,6-trinitrobenzeno sulfónico). Las ratas se mantuvieron en ayunas desde el día anterior al día de la administración de TNBS, y la botella de alimentación de agua contenía agua potable en lugar de ELENTAL. En el día del tratamiento con TNBS (rata: 8-semanas de edad), se inyectaron 10 ml de solución salina fisiológica por vía rectal a la rata bajo anestesia con éter etílico para lavar el contenido enteral. Después del lavado, la rata se dejó en reposo durante más de 2 horas, y se aplicó (inyectó) 1 ml de 5 o 30 mg/cabeza de TNBS en 40% de etanol/solución salina fisiológica (vehículo) a través de la inyección rectal bajo anestesia con pentobarbital. Además, se insertó un tapón de silicona en el ano de la rata para mantener la solución de TNBS en el sitio de la inyección, y los alrededores del ano se fijaron con un paño de venda elástica adhesiva (Elastopore). Después de aproximadamente cuatro horas de tratamiento con TNBS, la venda elástica Elastopore y el tapón de silicona se retiraron de la rata, y se inyectaron 10 ml de solución salina fisiológica por vía rectal a la rata para descargar el contenido enteral. El animal fue desangrado convencionalmente durante cuatro semanas desde el tratamiento con TNBS para recuperarse de la colitis. Además, a cada una de las ratas de control positivo, se administró alosetrón por vía oral por separado antes de una hora de la carga de estrés.

35 Para cada una de las ratas que se recuperó de la colitis, se administraron 0,5% en peso de Tween 80 como control (vehículo) o refaximin (6,25 mg/kg, 25 mg/kg y 100 mg/kg) por vía oral durante 9 días. Además, a cada una de las ratas de control positivo, se administró solo alosetrón (10 mg/kg) por vía oral antes de una hora de la carga de estrés de agua. En el día de la medición del número de deposiciones (rata: 12 semanas de edad), el animal se dejó en reposo en un bloque (10 cm x 5 cm x 10 cm) instalado en un baño de agua (aproximadamente 50 x 30 x 40 cm, profundidad de agua: 5 cm) durante una hora. Sin embargo, cada uno de los animales en los que no se cargó estrés de entorno de agua (grupo normal) se dejó reposar en un baño sin agua. El número total de heces excretadas durante una hora después de que el animal se dejó reposar en el baño de agua se midió como el número de deposiciones. Además, la naturaleza de las heces se comparó y se examinó. Los resultados medidos se muestran en la Fig. 1.

40 Tal como es evidente a partir de la Fig. 1, la administración de 100 mg/kg de refaximin disminuyó el número de deposiciones en comparación con el control y fue significativamente eficaz ($p < 0,001$, ensayo de Dunnett). Incidentalmente, el grupo con administración de alosetrón mostró un efecto significativo en comparación con el grupo de control ($p < 0,001$, ensayo t). Además, el efecto de inhibición de defecación de refaximin dependía de la dosis. Además, se observó una normalización de la naturaleza de las heces en el grupo administrado con refaximin. Por consiguiente, en el grupo administrado con refaximin, se mejoró la motilidad del tracto intestinal. Además, en el grupo administrado con refaximin, en comparación con el grupo administrado con alosetrón, el peso corporal, etc., no se vieron influenciados por la administración de refaximin. Por lo tanto, la seguridad de refaximin es alta para un cuerpo vivo.

Ejemplo de Preparación 1 (comprimido)

50 Usando los siguientes ingredientes, se obtuvo un comprimido según una manera usual descrita en la Farmacopea Japonesa. Incidentalmente, la siguiente era la proporción (% en peso) en un comprimido.

| | |
|-----------|------------|
| Refaximin | 5% en peso |
|-----------|------------|

| | |
|-----------------|-------------|
| Lactosa | 63% en peso |
| Almidón de maíz | 30% en peso |
| Goma guar | 2% en peso |

Ejemplo de Preparación 2 (Comprimido)

Usando los siguientes ingredientes, se obtuvo un comprimido según una manera usual descrita en la Farmacopea Japonesa. Incidentalmente, la siguiente era la proporción (% en peso) en un comprimido.

| | |
|----------------------------|-------------|
| Refaximin | 50% en peso |
| Celulosa cristalina | 30% en peso |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 5% en peso |
| Estearato de magnesio | 5% en peso |
| Lactosa | 10% en peso |

5

Ejemplo de Preparación 3 (Cápsula)

Usando los siguientes ingredientes, se obtuvo un gránulo según una manera usual descrita en la Farmacopea Japonesa. Se obtuvo una cápsula rellenando el gránulo resultante en una cápsula de gelatina en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cápsula. Incidentalmente, la siguiente era la proporción (% en peso) con relación al 100% en peso del contenido de la cápsula.

10

| | |
|------------------------------|-------------|
| Refaximin | 40% en peso |
| Celulosa cristalina | 25% en peso |
| Carboximetil celulosa sódica | 5% en peso |
| Pectina | 3% en peso |
| Lactosa | 27% en peso |

REIVINDICACIONES

1. Un agente que contiene refaximin como un ingrediente eficaz para su uso en un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno gastrointestinal funcional, en el que el trastorno gastrointestinal funcional es una dispepsia funcional con diarrea.

Fig. 1

