



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 292**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01) **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 47/02** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) **A61K 47/22** (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01) **A61K 47/38** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04706797 .0**

96 Fecha de presentación : **30.01.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1588707**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2005**

54

Título: **Composición medicinal sólida, estable, de administración por vía oral de ramosetron.**

30

Prioridad: **31.01.2003 JP 2003-23500**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2009

73

Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72

Inventor/es: **Sugihara, A.**
Masaki, K.;
Yasuji, T.;
Nishida, A.;
Niwa, A. y
Atsuta, Y.

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 319 292 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 sólida, estable, de administración por vía oral de ramosetron.

5 Composición de fármaco sólida oral estable.

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a una composición de fármaco sólida oral estable de ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se caracteriza por contener un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo. También, esta invención se refiere a un método de estabilización de una composición de fármaco sólida oral de ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se caracteriza por la preparación de un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo.

15 Técnica antecedente

Un nombre químico del ramosetron es (-)-(R)-5-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazol. Una serie de derivados de tetrahidrobencimidazoles que incluyen dicho ramosetron y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen como compuestos de fármacos útiles que tienen una acción antagonista excelente contra un receptor de serotonina (5-HT₃) y de supresión de enfermedades del tracto digestivo inducidas por la administración de agentes antineoplásicos, tales como náuseas y vómitos (véase Documento de Patente 1) y en particular, un clorhidrato de ramosetron que está disponible en el mercado (el compuesto de fármaco comercial se denominará en este documento en lo sucesivo “clorhidrato de ramosetron”). Se conoce que el clorhidrato de ramosetron muestra un efecto farmacológico excelente en adultos después de la administración oral de 0,1 mg una vez al día y se comercializa con el nombre comercial de “Nasea OD Tablets 0,1 mg” de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

20 También, en vista del hecho de que los antagonistas del receptor de serotonina irritan a un receptor de serotonina (5-HT₃) y aumentan la liberación de acetilcolina, se espera que sean aplicables como agentes terapéuticos del síndrome del intestino irritable (IBS). Sin embargo, se confirma clínicamente que algunos de los antagonistas de los receptores de serotonina tienen un efecto terapéutico en pacientes con el síndrome del intestino irritable y con respecto al clorhidrato de ramosetron, no se ha descrito todavía su eficacia.

30 Los investigadores presentes obtuvieron una idea de que una cantidad eficaz de clorhidrato de ramosetron para terapia contra el síndrome del intestino irritable puede posiblemente ser mucho menor en comparación con 0,1 mg como la cantidad de administración que se emplea actualmente para un depresor de enfermedades del tracto digestivo inducido por la administración de agentes antineoplásicos.

35 Sin embargo, en general, en el caso de la formulación de un compuesto de fármaco, a medida que el contenido es menor, en más probable que el compuesto de fármaco sufra una acción mutua con aditivos de fármaco y por lo tanto, es de preocupación que disminuya la estabilidad del compuesto de fármaco.

40 El comprimido de 0,1 mg de clorhidrato de ramosetron como producto emplea un estado de empaquetamiento en el que se incorpora un secante. Por consiguiente, este producto fue una formulación farmacéuticamente estable y no tuvo problemas como producto en el mercado. Sin embargo, se piensa que en formulaciones de bajo contenido, es insuficiente un efecto estabilizador sólo mediante el secante.

[Documento de Patente 1] Patente Europea N° 381.422

Descripción de la invención

50 Por lo tanto, se exige que se proporcione una formulación estabilizada de ramosetron o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una condición de temperatura/humedad, especialmente en un contenido bajo.

55 Aunque se observa que las formulaciones habituales de ramosetron y una sal farmacéuticamente del mismo que incluyen clorhidrato de ramosetron actualmente disponible en el mercado forman ligeramente productos de descomposición después de la radiación con luz, son estables en una condición de almacenamiento de temperatura/humedad. Los investigadores presentes realizaron investigaciones acerca de las formulaciones óptimas para enfermedades de adaptación para las que se espera un efecto a dosis baja, tales como síndrome del intestino irritable y observaron que cuando se almacenaban en una condición de temperatura elevada y humedad elevada, el ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable disminuye con respecto a su valor cuantitativo y probablemente se descompone. Después, por el bien del desarrollo de formulaciones de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable que sean estables aún en contenidos bajos, los investigadores presentes realizaron investigaciones extensivas e intensivas. Como resultado, se ha observado que el ácido ascórbico da origen a un efecto estabilizador extraordinario frente a la temperatura/humedad. Los investigadores presentes realizaron además investigaciones acerca del efecto estabilizador del propil galato. Como resultado, se ha observado inesperadamente que el propil galato da origen a un efecto estabilizador mucho más extraordinario en comparación con el efecto estabilizador frente a temperatura/humedad de los ácidos enólicos que dan origen a un efecto estabilizador excelente, tales como ácido ascórbico y ácido eritórbito. Los investigadores presentes realizaron además investigaciones extensivas e intensivas. Como resultado, se ha observado sorprendentemente que los ácidos

ES 2 319 292 T3

hidroxicarboxílicos o ésteres de los mismos tales como ácido cítrico (hidrato), ácido cítrico (anhídrido), ácido tartárico y carboximetil celulosa, ácidos carboxílicos alifáticos o ésteres de los mismos, aminoácidos ácidos y sustancias de alto peso molecular que contienen grupos carboxilo tales como carboximetil celulosa dan origen a un efecto estabilizador extremadamente excelente frente a la temperatura/humedad en comparación con los ácidos carboxílicos aromáticos o ésteres de los mismos tales como propil galato descritos anteriormente.

Además, los investigadores presentes también han observado que en particular, cuando un agente colorante seleccionado entre el grupo que consiste en sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo y óxido de titanio se añade al ramosetron o a su sal farmacéuticamente aceptable, se da origen a un efecto estabilizador de luz extremadamente excelente.

Específicamente, esta invención se ha realizado en base a las observaciones anteriores y proporciona composiciones de fármaco sólidas oral estables y métodos para preparar composiciones de fármaco sólidas oral estabilizadas como se expone en las reivindicaciones.

En general, se considera que un antioxidante se clasifica en tres categorías en vista de su mecanismo de acción. *Iyakuhiin No Kaihatsu*, Volumen 12, "Formulation Materials II", página 310, publicada el 28 de octubre de 1990 enumera (1) sustancias que se oxidan en lugar de un químico que es débil para la oxidación, para consumir oxígeno y proteger el químico (por ejemplo, agentes reductores solubles en agua tales como ácido ascórbico), (2) sustancias que se considera que reaccionan como un receptor de un radical libre, para interceptar reacciones en cadena, (por ejemplo, antioxidantes lipofílicos tales como propil galato), y (3) sustancias que no tienen una acción antioxidante por sí solas pero, cuando se combinan con un antioxidante, refuerzan su acción antioxidante (por ejemplo, sinergistas de antioxidantes lipofílicos tales como ácido cítrico). El mecanismo de estabilización de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable no se ha aclarado con detalle todavía. Sin embargo, en vista del hecho de que el ácido cítrico que no tiene sustancialmente una acción antioxidante por sí solo produjo formulaciones de ramosetron estables en comparación con otros antioxidantes, se estima que la supresión de la descomposición en una condición de almacenamiento de temperatura/humedad no se realiza en base a la simple supresión de la descomposición oxidativa.

Por cierto, con el propósito de disminuir la estimulación vascular de preparaciones en inyección que contienen un antagonista de un receptor de serotonina, se describe una invención en relación con una preparación de inyección que contiene un antagonista de serotonina específico y un alcohol polihídrico o un alcohol de azúcar y una sal de ácido cítrico y que tiene un pH ajustado de 3 a 5 (el documento JP-A-7-10753). Sin embargo, el objeto de la invención es diferente de esta invención con respecto a los problemas técnicos y no describe ni sugiere formulaciones sólidas orales estables con un contenido bajo de clorhidrato de ramosetron frente a temperatura/humedad.

También, se describe una invención que se refiere a una composición de fármaco estable frente a la racemización que contiene cilansetron como un antagonista del receptor 5-HT, que es una sustancia ópticamente activa y se racemiza en formulación y una sustancia ácida soluble en agua (el documento JP-A-11-92369). Sin embargo, esta invención es diferente de la tecnología para suprimir la racemización con respecto a los problemas técnicos.

Adicionalmente, los investigadores presentes realizaron ensayos clínicos en pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea predominante durante 12 semanas usando la formulación estabilizada anterior de clorhidrato de ramosetron de contenido bajo. Como resultado, se ha confirmado la eficacia extraordinaria, que conduce a la realización de esta invención.

La dosis de clorhidrato de ramosetron mostrada por los resultados de los ensayos clínicos en el Ejemplo de Ensayo 2 que se describe posteriormente es de 0,005 mg y 0,01 mg para administración oral una vez al día. Sin embargo, en vista del hecho de que la administración de 0,005 mg puso de manifiesto un efecto terapéutico extraordinario comparable con el de la administración de 0,01 mg, se puede esperar además la eficacia aún con aproximadamente la mitad de la cantidad. También, los sujetos del Ejemplo de Ensayo 2 son pacientes adultos japoneses, con la posibilidad de que la dosis óptima para niños sea mucho más pequeña que la sugerida y la dosis óptima para europeos y americanos puede con frecuencia ser el doble que para los japoneses. Por consiguiente, aunque la dosis de clorhidrato de ramosetron está preferiblemente especialmente en el intervalo de 0,002 a 0,02 mg por día, se piensa que es posible mejorar el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante o el síntoma de diarrea del síndrome del intestino irritable con una dosis que está dentro del intervalo de 0,001 a 0,05 mg por día dependiendo de la edad o diferencia racial de un paciente.

La composición de fármaco oral de esta invención se describirá más adelante.

El ramosetron que se tiene que usar en esta invención es un compuesto de fármaco que tiene el nombre químico anterior y que se ha descrito en el Ejemplo 44, etc. del documento JP-B-6-25153 y los ejemplos específicos de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico y sales de aminoácidos ácidos tales como ácido glutámico y ácido aspártico. De estos, es preferible el clorhidrato de ramosetron comercializado. También, el ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable se puede obtener fácilmente de acuerdo con los procesos de producción descritos en los documentos de patentes citados anteriormente.

ES 2 319 292 T3

La cantidad de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable que se tiene que usar no se ha limitado particularmente hasta ahora ya que es una cantidad eficaz. En particular, aunque se ha observado que el ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable es inestable frente a la temperatura/humedad en formulaciones de dosis baja, se estima que este asunto es un problema sustancialmente intrínseco aún en formulaciones de dosis elevadas y por lo tanto, se puede esperar un efecto estabilizador similar. Por consiguiente, la cantidad de uso del mismo no se limita a una cantidad eficaz contra enfermedades de adaptación de síndrome de colon irritable sino que incluye cantidades eficaces de los productos convencionales disponibles en el mercado. Concretamente, la cantidad de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable para la preparación de compuestos es preferiblemente de 0,0001 a 0,5 mg, más preferiblemente del 0,0001 al 0,25% en peso y aún más preferiblemente del 0,0005 al 0,05% en peso en la preparación. También, cuando la cantidad de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable que se tiene que usar se expresa en términos de formulación unitaria, es específicamente de 0,1 a 500 μg , más preferiblemente de 0,1 a 250 μg y aún más preferiblemente de 1 a 50 μg .

El compuesto para estabilizar el ramosetron, que se usa en esta invención, es un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo como se ha descrito previamente y estabiliza el ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos del compuesto específico que tiene un grupo carbonilo incluyen ácidos carboxílicos alifáticos (con detalle, saturados o insaturados, ácidos mono-, di- o tri-carboxílicos alifáticos lineales o ramificados y especialmente ácidos carboxílicos alifáticos que tienen de 3 a 36 átomos de carbono) o ésteres de los mismos, ácidos hidroxicarboxílicos (con detalle, saturados o insaturados, ácidos mono-, di- o tri-hidroxicarboxílicos alifáticos lineales o ramificados y especialmente ácidos hidroxicarboxílicos que tienen de 3 a 36 átomos de carbono) o ésteres de los mismos, aminoácidos ácidos o ácido enólicos, compuestos carboxilo aromáticos (con detalle, ácidos mono-, di- o tri-carboxílicos aromáticos que pueden estar sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo hidroxilo y especialmente ácidos carboxílicos aromáticos que tienen de 7 a 20 átomos de carbono) o ésteres de los mismos y sustancias de elevado peso molecular que contienen grupos carboxilo. Estos compuestos se pueden usar apropiadamente por separado o en combinaciones de dos o más de los mismos.

Ante todo, como el compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, son preferibles los ácidos hidroxicarboxílicos o ésteres de los mismos, las sustancias de elevado peso molecular que contienen un grupo carboxilo, los compuestos carboxilo aromáticos o ésteres de los mismos y los ácidos enólicos; especialmente, son preferibles los ácidos hidroxicarboxílicos o ésteres de los mismos, las sustancias de elevado peso molecular que contienen grupos carboxilo y los compuestos carboxilo aromáticos o ésteres de los mismos y óptimamente, son aún más preferibles los ácidos hidroxicarboxílicos o ésteres de los mismos y las sustancias de elevado peso molecular que contienen grupos carboxilo.

Como los ácidos carboxílicos alifáticos, son preferibles el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico y el ácido fumárico. Como los ácidos hidroxicarboxílicos, son preferibles el ácido tartárico, el ácido málico y el ácido cítrico, siendo aún más preferibles el ácido tartárico y el ácido cítrico. Como los aminoácidos ácidos, son preferibles el ácido glutámico y el ácido aspártico. Como los compuestos carboxilo aromáticos, son preferibles el ácido ftálico y el propil galato, siendo aún más preferible el propil galato. Como las sustancias de elevado peso molecular que contienen grupos carboxilo, son preferibles la carboximetil celulosa y el ácido algínico, siendo aún más preferible la carboximetil celulosa. También, como los ácidos enólicos, son preferibles el ácido ascórbico y el ácido eritórbito, siendo aún más preferible el ácido ascórbico.

Con respecto al compuesto carbonilo anterior, se aclara que los hidratos o anhídridos libres de agua de cristalización, tales como el hidrato de ácido cítrico o el anhídrido cítrico, también muestran el efecto estabilizador de esta invención y se incluyen todos los hidratos, anhídridos o mezclas de los mismos. También, aunque las sustancias de elevado peso molecular no están limitadas particularmente con respecto al grado de polimerización y peso molecular, en el caso de la carboximetil celulosa, el peso molecular promedio es especialmente preferiblemente aproximadamente 110.000 y en el caso del ácido algínico, el peso molecular promedio es especialmente preferiblemente aproximadamente 200.000.

La cantidad del compuesto para la preparación de compuestos que estabiliza el ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable no está limitada como lo está una cantidad a la que el compuesto estabiliza el ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable (preferiblemente clorhidrato de ramosetron). La cantidad para la preparación de compuestos es del 0,01 al 90% en peso y preferiblemente del 0,01 al 50% en peso en la preparación y en vista de la productividad, es aún más preferiblemente del 0,1 al 10% en peso.

En la composición de fármaco sólida oral de esta invención se usan apropiadamente diversos aditivos de fármaco para preparar una formulación. Tales aditivos de fármaco no están limitados particularmente hasta ahora ya que son aditivos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes agrios, agentes esponjantes, edulcorantes artificiales, aromas, lubricantes y agentes colorantes. Los ejemplos de los excipientes incluyen lactosa, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, D-sorbitol y D-manitol. Los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, povidona, alcohol polivinílico, metil celulosa y goma arábiga. Los ejemplos de los agentes disgregantes incluyen almidón de maíz, almidón de patata, carmelosa, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa de grado bajo de sustitución y crospovidona. Los ejemplos de agentes agrios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico. Los ejemplos de agentes esponjantes incluyen bicarbonato de sodio. Los ejemplos de edulcorantes artificiales incluyen sacarina sódica, dipotasio de glicirrizina, aspartamo, estevia y taumatina. Los ejemplos de aromas incluyen

ES 2 319 292 T3

- limón, lima limón, naranja y mentol. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ésteres ácidos grasos de sacarosa, polietilenglicol, talco y ácido esteárico. A propósito, como los agentes colorantes, por ejemplo, se pueden usar sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo, óxido de titanio, Amarillo N° 4 y N° 5, Rojo N° 3 y N° 102 y Azul N° 3. Especialmente, se confirma que cuando se preparan compuestos con sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo u óxido de titanio, se da origen a un efecto estabilizador de luz extraordinario y estos agentes colorantes también actúan como un estabilizador de luz. Los aditivos de fármaco se pueden añadir apropiadamente en una cantidad adecuada por separado o en combinaciones de dos o más de los mismos.
- La composición de fármaco de esta invención se puede producir mediante un método que se conoce y se puede formar en, por ejemplo, un polvo, un comprimido, un comprimido recubierto con película, un comprimido que se desintegra en la cavidad oral o similares. Con respecto a los comprimidos que se desintegran en la cavidad oral, se ha desarrollado un gran número de tecnologías y no existen limitaciones particulares. Por ejemplo, la composición de fármaco de esta invención se puede formar en un comprimido que se desintegra en la cavidad oral de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 5.466.464, la Patente de Estados Unidos N° 5.576.014, la Patente de Estados Unidos N° 6.589.554, el documento WO 03/009831 y el documento WO 02/082057.

Como el método de adición de un agente colorante, además del recubrimiento con película, en el caso en el que el recubrimiento con película sea difícil y en comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, se han enumerado procesos de producción mediante la realización de granulación húmeda como un líquido aglutinante que contiene ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable y una parte de la totalidad de un agente colorante en el momento de la granulación o granulación húmeda de un polvo que contiene agente colorante con un líquido aglutinante que contiene ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable. La cantidad de adición del agente colorante se determina adecuadamente de acuerdo con el tipo del agente colorante o el método de adición. Por ejemplo, en el caso de recubrimiento con película, la cantidad de adición del agente colorante es habitualmente del 0,01 al 10% en peso y preferiblemente del 0,05 al 2% en peso en base a la totalidad de la composición. En el caso de realizar granulación húmeda como un líquido aglutinante que contiene ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable y una parte de la totalidad de una materia colorante en el momento de la granulación o granulación húmeda de un polvo que contiene materia colorante con un líquido aglutinante que contiene ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable, la cantidad de adición del agente colorante es habitualmente del 0,1 al 20% en peso y preferiblemente del 0,2 al 10% en peso en base a la totalidad de la composición y con miras a la productividad, es aún más preferiblemente del 0,2 al 5% en peso. Por ejemplo, el proceso comprende una etapa de disolver o suspender ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, un ácido orgánico y un agente colorante en agua purificada y una etapa de pulverizar la solución o suspensión acuosa objeto en un polvo que tiene un excipiente y opcionalmente, un ácido orgánico y un agente colorante preparados en el mismo en un granulador húmedo tal como un granulador de lecho fluidizado y después secar. Los aditivos de fármaco farmacéuticamente aceptables se pueden dispersar uniformemente y añadir a la solución o suspensión acuosa objeto y/o polvo para fluidizarse. La solución o suspensión acuosa objeto se puede usar en una concentración como un aglutinante para emplearse en la granulación húmeda habitual.

- La estabilización de la composición de fármaco sólida oral de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable de esta invención se puede realizar mediante el método descrito anteriormente en la descripción de la invención con respecto a la composición de fármaco.

Mejor modo de realizar la invención

- Esta invención se describirá adicionalmente más adelante con referencia a los Ejemplos siguientes, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Ensayo, pero no se debe interpretar que esta invención está limitada a estos ejemplos. A propósito, el término "parte" mostrado más adelante se refiere a una parte en peso.

Ejemplo Comparativo 1

Clorhidrato de ramosetron:	0,02 partes
Lactosa:	86 partes
Hidroxipropil celulosa:	3 partes
Sesquióxido de hierro amarillo:	0,2 partes
Óxido de titanio:	10 partes
Anhídrido silícico ligero:	0,3 partes

- Se disolvieron tres partes de hidroxipropil celulosa y 0,02 partes de clorhidrato de ramosetron en 35 partes de agua con agitación usando un agitador magnético, con el que después se amasaron 10 partes de óxido de titanio y 0,2 partes de sesquióxido de hierro amarillo usando un triturador, para preparar un líquido de pulverización (concentración de hidroxipropil celulosa: el 8% en peso). A continuación, se cargaron 86 partes de lactosa en un granulador de lecho fluidizado (un nombre de producto: FLOX COATER, fabricado por Freund Corporation) y el líquido de pulverización

ES 2 319 292 T3

anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 5 g/min para realizar granulación fluidizada. Después de la granulación, el material granulado se secó a una temperatura de aire de entrada de 40°C durante 5 minutos y después se mezclaron 0,3 partes de anhídrido silícico ligero para obtener un polvo comparativo de la formulación de esta invención.

5

Ejemplo 1

10	Clorhidrato de ramosetron:	0,02 partes
	Lactosa:	86 partes
	Hidroxipropil celulosa:	3 partes
15	Ácido tartárico	1 parte
	Sesquióxido de hierro amarillo	0,2 partes
	Óxido de titanio:	10 partes
20	Anhídrido de ácido silícico ligero:	0,3 partes

Se disolvieron hidroxipropil celulosa (3 partes), 0,02 partes de clorhidrato de ramosetron y una parte de ácido tartárico en 35 partes de agua con agitación usando un agitador magnético y se amasaron con 10 partes de óxido de titanio y 0,2 partes de sesquióxido de hierro amarillo usando un triturador y se preparó un líquido de pulverización (concentración de hidroxipropil celulosa: el 8% en peso). Después de eso, se cargaron 86 partes de lactosa en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 5 g/minuto para conducir una granulación fluidizada. Los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con 0,3 partes de anhídrido de ácido silícico ligero para producir una preparación en polvo diluida.

30

Ejemplo Comparativo 2

35	Clorhidrato de ramosetron:	0,0008 partes
	Manitol:	89 partes
	Maltosa:	10 partes
40	Estearato de magnesio:	1 parte

Se suspendieron maltosa (10 partes) y 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración: el 15% en peso). Después de eso, se cargaron 90 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 10 g/minuto para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con una parte de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 120 mg por comprimido para producir comprimidos que tienen aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Se conservaron durante 18 horas a una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 75% y después se conservaron durante 4 horas a una temperatura de 30°C y una humedad relativa del 40% para producir comprimidos comparativos de la preparación de la presente invención.

50

55 Ejemplo 2

	Clorhidrato de ramosetron:	0,0008 partes
	Manitol:	89 partes
60	Anhídrido de ácido cítrico:	0,1 parte
	Maltosa:	10 partes
65	Sesquióxido de hierro rojo:	1 parte
	Estearato de magnesio:	1 parte

ES 2 319 292 T3

Se suspendieron maltosa (10 partes), 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron, 0,1 parte de anhídrido de ácido cítrico y 1 parte de sesquióxido de hierro rojo en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración: el 15% en peso). Después de eso, se cargaron 89 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 10 g/minutos para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con 1 parte de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 120 mg por comprimido para producir comprimidos que tienen aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Los mismos se conservaron durante 18 horas a una temperatura de 25°C y una humedad relativa del 75% y después se conservaron durante 4 horas a una temperatura de 30°C y una humedad relativa del 40% para producir comprimidos que se desintegran por vía oral.

Ejemplo 3

Se condujo el mismo método de fabricación que en el Ejemplo 2 excepto que la cantidad de adición de anhídrido de ácido cítrico se cambió a 0,2 partes para producir comprimidos que se desintegran en la vía oral.

Ejemplo 4

Se condujo el mismo método de fabricación que en el Ejemplo 2 excepto que la cantidad de adición del anhídrido de ácido cítrico se cambió a 0,5 partes para producir comprimidos que se desintegran en la vía oral.

Ejemplo 5

25	Clorhidrato de ramosetron:	0,0008 partes
	Manitol:	89 partes
	Ácido ascórbico:	0,2 partes
30	Maltosa:	10 partes
	Sesquióxido de hierro rojo:	1 parte
35	Estearato de magnesio:	1 parte

Se suspendieron maltosa (10 partes), 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron, 0,2 partes de ácido ascórbico una parte de sesquióxido de hierro rojo en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético y se preparó un líquido de pulverización (concentración: el 15% en peso). Después de eso, se cargaron 89 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 10 g/minuto para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con una parte de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 120 mg por comprimido para producir comprimidos que tienen aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Los mismos se conservaron a 25°C durante 18 horas a una humedad relativa del 75% y después se conservaron a 30°C durante 4 horas a una humedad relativa del 40% para producir comprimidos que se desintegran en la vía oral.

Ejemplo 6

Se condujo el mismo método de fabricación que en el Ejemplo 5 excepto que la cantidad de adición del ácido ascórbico se cambió a 0,5 partes para producir comprimidos que se desintegran en la vía oral.

Ejemplo 7

55	Clorhidrato de ramosetron:	0,0008 partes
	Manitol:	88 partes
60	Maltosa:	10 partes
	Sesquióxido de hierro amarillo:	1 parte
	Anhídrido de ácido cítrico:	0,2 partes
65	Estearato de magnesio:	1 parte

ES 2 319 292 T3

Se suspendieron maltosa (10 partes), 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron, 1 parte de sesquióxido de hierro rojo y 0,2 partes de anhídrido de ácido cítrico en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético y se preparó un líquido de pulverización (concentración: el 15% en peso). Después de eso, se cargaron 88 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una temperatura de aire de entrada de 50°C, una velocidad de pulverización de 10 g/minuto y un ciclo de pulverización/secado/agitación de 15 segundos/15 segundos/10 segundos para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con una parte de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 120 mg por comprimido para producir comprimidos que tienen aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Los mismos se conservaron a 25°C durante 18 horas a una humedad relativa del 75% y después se conservaron a 30°C durante 4 horas a una humedad relativa del 40% para producir comprimidos que se desintegran en la vía oral.

15 Ejemplo 8

	Clorhidrato de ramosetron:	0,01 partes
	Avicel:	86 partes
20	Hidroxipropil celulosa de baja sustitución:	10 partes
	Hidrato de ácido cítrico:	0,5 partes
25	Hidroxipropil celulosa:	3 partes
	Estearato de magnesio:	0,5 partes

30 Se disolvieron hidroxipropil celulosa (3 partes), 0,5 partes de hidrato de ácido cítrico y 0,01 partes de clorhidrato de ramosetron en 27 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración de hidroxipropil celulosa: el 10% en peso). Después de eso, se cargaron 86 partes de Avicel y 10 partes de hidroxipropil celulosa de baja sustitución en un granulador de lecho fluidizado (nombre comercial: GPCG-5 fabricado por Powlex) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 100 g/minuto para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron a 40°C durante 5 minutos y después se mezclaron con 0,5 g de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 100 mg por comprimido para producir comprimidos.

40 Ejemplo 9

	Clorhidrato de ramosetron	0,1 partes
	Lactosa	77 partes
45	Almidón de maíz	19 partes
	Carboximetil celulosa (CMC)	5 partes
50	Hidroxipropil celulosa	3 partes
	Estearato de magnesio	0,3 partes

55 Se disolvieron hidroxipropil celulosa (3 partes) y 0,1 partes de clorhidrato de ramosetron en 35 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración de hidroxipropil celulosa: el 8% en peso). Después de eso, se cargaron 77 partes de lactosa, 19 partes de almidón de maíz y 5 partes de CMC en un granulador de lecho fluidizado (nombre comercial: Flow Coater fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó a una velocidad de pulverización de 10 g/minuto para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con 0,3 partes de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 120 mg por comprimido para producir comprimidos.

65

ES 2 319 292 T3

Ejemplo 10

	Clorhidrato de ramosetron	0,0008 partes
5	Manitol	89 partes
	Propil galato	5 partes
	Maltosa	10 partes
10	Estearato de magnesio	1 parte

Se disolvieron maltosa (10 partes), 0,000 8 partes de clorhidrato de ramosetron y 5 partes de propil galato en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración: el 15% en peso). Después de eso, se cargaron 89 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater fabricado por Freund) y el líquido de pulverización anterior se pulverizó para conducir una granulación fluidizada. Después de la granulación, los gránulos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de aire de entrada de 40°C y después se mezclaron con una parte de estearato de magnesio. El polvo mezclado se convirtió en comprimidos usando una máquina de comprimir rotatoria con la cantidad de 120 mg por comprimido para producir comprimidos.

Evaluación de estabilidad

Ejemplo de Ensayo 1

25 *Evaluación de la estabilidad del clorhidrato de ramosetron en diversas condiciones de almacenamiento*

Método de Ensayo

El efecto estabilizador de la formulación de esta invención se evaluó mediante el almacenamiento de la formulación de esta invención en diversas condiciones de almacenamiento (en apertura de botella a 25°C y el 75% de HR, en apertura de botella a 40°C y el 75% HR, en sellado de botella a 25°C y el 60% HR, en sellado de botella a 40°C y el 75% HR o en radiación con una lámpara fluorescente blanca fría de 1.000 Lux) y después de pasar un período de tiempo fijado, calculando un valor cuantitativo de producto almacenado en diversas condiciones frente al valor cuantitativo de producto almacenado a 5°C de acuerdo con la formulación de esta invención. La determinación cuantitativa se realizó mediante la cromatografía líquida.

Resultados y consideraciones

Se evaluó la estabilidad del clorhidrato de ramosetron en cada una de las formulaciones en una condición de temperatura/humedad con respecto a un polvo de clorhidrato de ramosetron al 0,02% que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo y un polvo de clorhidrato de ramosetron al 0,02% que contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo tal como un anhídrido cítrico. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Condición de almacenamiento y período de tiempo de almacenamiento	Valor cuantitativo (%)	
	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo 1
En apertura de botella a 25°C y el 75% HR durante 2 meses	86	98
En apertura de botella a 40°C y el 75% HR durante 2 meses	64	95
En sellado de botella a 40°C y el 75% HR durante 2 meses	75	97

ES 2 319 292 T3

En el polvo de clorhidrato de ramosetron al 0,02% que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1, se observó una disminución del valor cuantitativo. Por el contrario, en el polvo que contenía ácido tartárico de acuerdo con el Ejemplo 1, no se observó sustancialmente un cambio del valor cuantitativo en comparación con el producto almacenado a 5°C. A partir de estos resultados, ha quedado claro que mediante la adición de ácido tartárico al clorhidrato de ramosetron, se observa un efecto estabilizador extraordinario del clorhidrato de ramosetron frente a la temperatura/humedad.

A propósito, en el caso en el que se puso un secante en el Ejemplo Comparativo 1 y el polvo se almacenó en la misma condición, no se observó sustancialmente un cambio en el valor cuantitativo. En formulaciones que tienen contenido alto de ramosetron, se puede considerar una contramedida usando un secante como en los productos comercializados, pero es posible estabilizar de forma similar una formulación conteniendo un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo.

Posteriormente, se evaluó la estabilidad del clorhidrato de ramosetron en cada una de las formulaciones en una condición de temperatura/humedad, en relación con un comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo y un comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, tal como ácido ascórbico y anhídrido cítrico. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Condición de almacenamiento y período de tiempo de almacenamiento	Valor cuantitativo (%)					
	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
En sellado de botella a 40°C y el 75% HR durante un mes	33	96	97	97	54	62

En el comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2, ya que el contenido de clorhidrato de ramosetron es pequeño en comparación con el del Ejemplo Comparativo 1, se observó una gran disminución del valor cuantitativo. Por el contrario, en los comprimidos que contenían anhídrido cítrico que tienen un contenido pequeño de clorhidrato de ramosetron de forma similar de acuerdo con los Ejemplos 2, 3 y 4, no se observó sustancialmente un cambio del valor cuantitativo en comparación con el producto almacenado a 5°C. También, en los comprimidos que contenían ácido ascórbico de acuerdo con los Ejemplos 5 y 6, se observó un efecto de mejoramiento del clorhidrato de ramosetron frente a la temperatura/humedad en comparación con el Ejemplo Comparativo 2. A partir de estos resultados, ha quedado claro que mediante la adición de ácido ascórbico o anhídrido cítrico a clorhidrato de ramosetron, se observa un efecto estabilizador del clorhidrato de ramosetron frente a la temperatura/humedad y que el efecto estabilizador del anhídrido cítrico es mayor que el del ácido ascórbico.

También, se ha indicado a partir de las Tablas 1 y 2 que el compuesto específico que tiene un grupo carbonilo contribuye a la estabilización de una formulación sin reparar en el contenido de ramosetron que contendrá la formulación.

Se evaluó la estabilidad del clorhidrato de ramosetron en cada una de las formulaciones en una condición de temperatura/humedad, con respecto a un comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo y que no contenía sesquióxido de hierro rojo o sesquióxido de hierro amarillo y un comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo tal como anhídrido cítrico y que contenía sesquióxido de hierro rojo o sesquióxido de hierro amarillo. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 3.

ES 2 319 292 T3

TABLA 3

Condición de almacenamiento y período de tiempo de almacenamiento	Valor cuantitativo (%)		
	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 7
En apertura de botella a 25°C y el 75% HR durante 1 mes	68	101	99
En sellado de botella a 40°C y el 75% HR durante 1 mes	33	97	98
En radiación con 1.000 Lux durante 1 mes	0	93	94

En primer lugar, se observó una disminución del valor cuantitativo frente a la temperatura/humedad, en el comprimido de 1 μg de clorhidrato de ramosetron que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2. Por el contrario, en los comprimidos que contenían anhídrido cítrico de acuerdo con los Ejemplos 3 y 7, no se observó sustancialmente un cambio en el valor cuantitativo en comparación con el producto almacenado a 5°C. A continuación, frente a la luz, en el comprimido de 1 μg de clorhidrato de ramosetron que no contenía sesquióxido de hierro amarillo de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2, no se observó la existencia de clorhidrato de ramosetron. Por el contrario, en el comprimido de 1 μg de clorhidrato de ramosetron que contenía sesquióxido de hierro rojo de acuerdo con el Ejemplo 3 y el comprimido de 1 μg de clorhidrato de ramosetron que contenía sesquióxido de hierro amarillo de acuerdo con el Ejemplo 7, no se observó sustancialmente un cambio en el valor cuantitativo en comparación con el producto almacenado a 5°C. A partir de estos resultados, ha quedado claro que mediante la adición de anhídrido cítrico y sesquióxido de hierro rojo o sesquióxido de hierro amarillo al clorhidrato de ramosetron, se observa un efecto estabilizador del clorhidrato de ramosetron frente a la temperatura/humedad y la luz.

Con respecto a un comprimido de 10 μg de clorhidrato de ramosetron que contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, se evaluó la estabilidad del clorhidrato de ramosetron en la formulación de esta invención en una condición de temperatura/humedad. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Condición de almacenamiento y período de tiempo de almacenamiento	Valor cuantitativo (%)
	Ejemplo 8
En sellado de botella a 25°C y el 60% HR durante 6 meses	100
En sellado de botella a 40°C y el 75% HR durante 6 meses	99

En el comprimido que contenía hidrato de ácido cítrico de acuerdo con el Ejemplo 8, no se observó sustancialmente un cambio del valor cuantitativo en comparación con el producto almacenado a 5°C. A partir de estos resultados, ha quedado claro que incluso mediante la adición de hidrato de ácido cítrico al clorhidrato de ramosetron en lugar de anhídrido cítrico, se observa un efecto estabilizador extraordinario del clorhidrato de ramosetron frente a la temperatura/humedad.

Con respecto a un comprimido de 100 μg de clorhidrato de ramosetron que contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, se evaluó la estabilidad de clorhidrato de ramosetron en la formulación de esta invención en una condición de temperatura/humedad. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 5.

ES 2 319 292 T3

TABLA 5

Condición de almacenamiento y período de tiempo de almacenamiento	Valor cuantitativo (%)	
	Ejemplo 9	
En apertura de botella a 25°C y el 75% HR durante 4 meses	100	
En apertura de botella a 40°C y el 75% HR durante 4 meses	99	

En el comprimido que contenía CMC de acuerdo con el Ejemplo 9, no se observó sustancialmente un cambio en el valor cuantitativo en comparación con el producto almacenado a 5°C. A partir de estos resultados, ha quedado claro que incluso mediante la adición de CMC a clorhidrato de ramosetron en lugar del anhídrido cítrico o el hidrato de ácido cítrico, se observa un efecto estabilizador extraordinario del clorhidrato de ramosetron frente a la temperatura/humedad.

Con respecto a un comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que contenía propil galato, se evaluó la estabilidad del clorhidrato de ramosetron en la formulación de esta invención en una condición de temperatura/humedad. Los resultados obtenidos de este modo se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6

Condición de almacenamiento y período de tiempo de almacenamiento	Valor cuantitativo (%)	
	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 10
En sellado de botella a 40°C y el 75% HR durante 1 mes	33	87

En el comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que contenía propil galato de acuerdo con el Ejemplo 10, se observó un efecto estabilizador en términos del valor cuantitativo en comparación con el comprimido de 1 µg de clorhidrato de ramosetron que no contenía un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2.

Evaluación de eficacia

Ejemplo de Ensayo 2

Ensayo clínico para pacientes que sufren de síndrome del intestino irritable con diarrea predominante

Se realizó un ensayo clínico con la condición siguiente usando pacientes masculinos y femeninos que sufren de síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (IBS) como sujetos.

Sujetos: pacientes que sufren de IBS con diarrea predominante de acuerdo con los Criterios Diagnósticos de Roma II (D. A. Drossman, *et al.*, páginas 351 a 432, Degnon Associates, McLean, 2000).

Número de Casos: 418 casos

Muestras Clínicas y Métodos de Administración: se administraron por vía oral placebo y clorhidrato de ramosetron durante 12 semanas a 0,005 mg o 0,01 mg una vez al día.

Períodos de Ensayo: período de observación durante una semana y período de tratamiento durante 12 semanas.

*Artículos Observados**1. Artículos principales evaluados*5 (1) *Efecto de mejoramiento general del síntoma de IBS (evaluación mediante los sujetos)*

Después de la transición al período de tratamiento, la fecha inicial para administración de la muestra clínica se definió como el primer día. Cada semana, se evaluó el efecto de mejoramiento general del síntoma de IBS mediante la muestra clínica tomando todos los síntomas de IBS de los sujetos en consideración, comparándolos con su estado en el período de observación y esta evaluación se registró en un paciente diariamente. A propósito, los valores del efecto de mejoramiento general del síntoma de IBS fueron los siguientes:

- 0 = desapareció el síntoma
 15 1 = mejoró considerablemente
 2 = mejoró algo
 3 = no cambió
 20 4 = empeoró

Los sujetos en los que el valor fue 0 ó 1 para dos semanas o más durante las cuatro semanas se tomaron como pacientes que responden mensualmente y el índice de pacientes que responden mensualmente por mes se calculó separadamente para cada grupo de 0,005 mg y 0,01 mg de placebo y clorhidrato de ramosetron.

*2. Artículos de evaluación secundarios*30 (1) *Efecto de mejoramiento de gastralgia y molestia abdominal (evaluación mediante los sujetos)*

Después de la transición al período de tratamiento, la fecha inicial para la administración de la muestra clínica se definió como el primer día. Cada semana, se evaluó el efecto de mejoramiento sobre la gastralgia y la molestia abdominal mediante la muestra clínica con el estado en el período de observación y se registró en un paciente diariamente. A propósito, los valores del efecto de mejoramiento de gastralgia y molestia abdominal fueron los siguientes.

- 0 = desapareció el síntoma
 40 1 = mejoró considerablemente
 2 = mejoró algo
 3 = no cambió
 45 4 = empeoró

(2) *Efecto de mejoramiento del movimiento intestinal (evaluación mediante los sujetos)*

Después de la transición al período de tratamiento, la fecha inicial para la administración de la muestra clínica se definió como el primer día. Cada semana, se evaluó el efecto de mejoramiento del movimiento intestinal por la muestra clínica en comparación con el estado en el período de observación y se registró en un paciente diariamente. A propósito, los valores del efecto de mejoramiento del movimiento intestinal fueron los siguientes.

- 0 = dio como resultado estado casi normal
 55 1 = mejoró considerablemente
 2 = mejoró algo
 60 3 = no cambió
 4 = empeoró

65

ES 2 319 292 T3

(3) Grado de la gravedad de gastralgia y molestia abdominal

5 Durante los períodos de ensayo clínico (tanto el período de observación como el período de tratamiento), los sujetos evaluaron el grado de gravedad de la gastralgia y la molestia abdominal para cada día y añadieron un paciente diariamente. Los valores del grado de gravedad de la gastralgia y la molestia abdominal fueron los siguientes.

0 = no se observó

10 1 = débil

2 = medio

3 = fuerte

15 4 = muy fuerte

(4) Forma de la heces (propiedad)

20 Durante los períodos de ensayo clínico, los sujetos indicaron la forma de las heces (propiedad) de cada día usando un valor (tipo) de la escala de formas de heces de Bristol en un paciente diariamente. Cuando se produjeron diversas defecaciones en el intervalo de un día o cuando se observaron diferentes formas de heces (propiedades) en una defecación, se anotó sólo una forma (propiedad) que fue la más representativa de ese día (o la que el sujeto sintió como la más molesta).

25 (5) Frecuencia de defecación

Durante los períodos de ensayo clínico, los sujetos anotaron la frecuencia de las defecaciones para cada día en un paciente diariamente.

30 (6) Sensación de presión de una defecación

Durante los períodos de ensayo clínico, los sujetos anotaron si hubo sensación de presión para una defecación para cada día en un paciente diariamente.

35 (7) Sensación de heces residuales

Durante los períodos de ensayo clínico, los sujetos anotaron si hubo sensación de heces residuales para cada día en un paciente diariamente.

40 En relación con (1) a (3) de los artículos de evaluación secundarios, también se sometieron a cálculos de índices de pacientes que respondieron mensualmente al igual que los de los artículos de evaluación principales.

Resultados

45 Con respecto al índice final de pacientes que responden mensualmente en el efecto de mejoramiento general del síntoma de IBS, fue del 26,9% en el grupo placebo. Por otra parte, en los grupos de 0,005 mg y 0,01 mg de clorhidrato de ramosetron, los índices de pacientes que responden mensualmente fueron del 42,6% y el 43,0%, respectivamente y fueron más del 15% que el índice pacientes que responden en el grupo placebo. Los valores p para los grupos de 0,005 mg y 0,01 mg al grupo placebo fueron de 0,0273 y 0,0264, respectivamente. Con respecto a los índices finales de
50 pacientes que responden mensualmente en el efecto de mejoramiento de gastralgia y molestia abdominal y en el efecto de mejoramiento del estado de defecación, el grupo de clorhidrato de ramosetron de 0,005 mg y 0,01 mg también fue mejor que el grupo placebo hasta un alcance de más del 10%.

55 A partir de lo anterior, se confirmó el efecto terapéutico de 0,005 mg y 0,01 mg de clorhidrato de ramosetron para pacientes que sufren de síndrome del intestino irritable con diarrea predominante.

Aplicabilidad industrial

60 La composición de fármaco sólida oral de esta invención puede proporcionar una formulación estable de ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una condición de temperatura/humedad, especialmente en un contenido bajo.

65 También, es posible proporcionar un agente terapéutico clínicamente eficaz y excelente del síndrome del intestino irritable con diarrea predominante o un agente de mejoramiento del síntoma de diarrea del síndrome del intestino irritable.

ES 2 319 292 T3

REIVINDICACIONES

1. Una composición de fármaco sólida oral estable que comprende: ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (vi);

- (i) un ácido carboxílico alifático seleccionado entre el grupo que consiste en ácido maleico, ácido málico, ácido succínico y ácido fumárico o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- (ii) un ácido hidroxicarboxílico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- (iii) un aminoácido que consiste en ácido aspártico o ácido glutámico;
- (iv) un ácido enólico que consiste en ácido ascórbico o ácido eritórbico;
- (v) un compuesto carboxilo aromático que consiste en ácido ftálico o propil galato o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- (vi) una sustancia de elevado peso molecular que contiene un grupo carboxilo que consiste en carboximetil celulosa o ácido algínico.

2. Una composición de fármaco sólida oral estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv);

- (i) un ácido hidroxicarboxílico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato del mismo;
- (ii) un ácido enólico que consiste en ácido ascórbico o ácido eritórbico;
- (iii) un compuesto carboxilo aromático que consiste en ácido ftálico o propil galato o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- (iv) una sustancia de elevado peso molecular que contiene un grupo carboxilo que consiste en carboximetil celulosa o ácido algínico.

3. La composición de fármaco sólida oral de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende:

ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más elementos seleccionados entre un ácido hidroxicarboxílico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato del mismo.

4. La composición de fármaco sólida oral estable de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende:

ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más elementos seleccionados entre ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato del mismo.

5. La composición de fármaco de la reivindicación 1, en la que la cantidad de preparación de compuestos de uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (vi) es del 0,01 al 90% en peso en la preparación.

6. La composición de fármaco como se ha expuesto anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la cantidad de preparación de compuestos de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable es del 0,0001 al 0,5% en peso en la preparación.

7. La composición de fármaco de la reivindicación 6, en la que la cantidad de preparación de compuestos de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable es del 0,0005 al 0,05% en peso en la preparación.

8. La composición de fármaco que se ha expuesto anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente un estabilizador de luz.

9. La composición de fármaco de la reivindicación 8, en la que el estabilizador de luz comprende uno o dos o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo y óxido de titanio.

ES 2 319 292 T3

10. Un método para preparar una composición de fármaco sólida oral estabilizada de ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

5 preparar un compuesto de uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (vi);

- (i) un ácido carboxílico alifático seleccionado entre el grupo que consiste en ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico y ácido fumárico o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- 10 (ii) un ácido hidroxicarboxílico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- (iii) un aminoácido ácido que consiste en ácido aspártico o ácido glutámico;
- 15 (iv) un ácido enólico que consiste en ácido ascórbico o ácido eritórbico;
- (v) un compuesto carboxilo aromático que consiste en ácido ftálico o propil galato o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- 20 (vi) una sustancia de elevado peso molecular que contiene un grupo carboxilo que consiste en carboximetil celulosa o ácido algínico.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10 para preparar una composición de fármaco sólida oral estabilizada de ramosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

25 preparar un compuesto de uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (iv);

- (i) un ácido hidroxicarboxílico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato del mismo;
- 30 (ii) un ácido enólico que consiste en ácido ascórbico o ácido eritórbico;
- (iii) un compuesto carboxilo aromático que consiste en ácido ftálico o propil galato o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos;
- 35 (iv) una sustancia de elevado peso molecular que contiene un grupo carboxilo que consiste en carboximetil celulosa o ácido algínico.

40 12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende:

preparar un compuesto de uno o más elementos seleccionados de un ácido hidroxicarboxílico seleccionado entre el grupo que consiste en ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato de los mismos.

45 13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende:

preparar un compuesto de uno o más elementos seleccionados entre ácido cítrico o un éster o un anhídrido o un hidrato del mismo.

50 14. El método de la reivindicación 10, en el que la cantidad de preparación de compuestos de uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (i) a (vi) es del 0,01 al 90% en peso en la preparación.

55 15. El método como se ha expuesto anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que la cantidad de ramosetron o su sal farmacéuticamente aceptable para preparar un compuesto es del 0,0001 al 0,5% en peso en la preparación.

60 16. El método de la reivindicación 15, en el que la cantidad de ramosetron o de su sal farmacéuticamente aceptable para preparar un compuesto es del 0,0005 al 0,05% en peso en la preparación.

17. El método como se ha expuesto anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, que comprende adicionalmente preparar un compuesto estabilizador de luz.

65 18. El método de la reivindicación 17, en el que el estabilizador de luz comprende uno o más elementos seleccionados entre el grupo que consiste en sesquióxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro rojo y óxido de titanio.