



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 896**

51 Int. Cl.:
A61P 1/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05001928 .0**
96 Fecha de presentación : **31.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1559446**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Agente para el tratamiento del síndrome del colon irritable con predominio de diarrea.**

30 Prioridad: **30.01.2004 PCT/JP2004/000896**
12.05.2004 PCT/JP2004/006657

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73 Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es: **Nishida, Akito;**
Niwa, Akira y
Atsuta, Yutaka

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 896 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 para el tratamiento del síndrome del colon irritable con predominio de diarrea

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un fármaco o, más particularmente, se refiere a un agente de tratamiento para el síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea o a un agente para mejorar el síntoma de diarrea del síndrome del colon irritable

Antecedentes de la técnica

Ramosetron se denomina (-)-(R)-5-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazol en su nombre químico.

10 Clorhidrato de ramosetron se ha comercializado como un agente para mejorar los síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos) asociados con terapia de fármacos anticancerosos (tales como cisplatino) y se administra normalmente a adultas, tanto por vía oral a 0,1 mg una vez al día, como por vía intravenosa a 0,3 mg una vez al día ("Nasea OD Comprimido de 0,1 mg", "Nasea Inyecciones de 0,3 mg" en JAPAN PHARMACEUTICAL REFERENCE, PRODUCTS and ADMINISTRATION in JAPAN, La Quinta Edición (1999) publicado por la Japan Medical Products International Trade Association).

15 En el documento EP-A-381422, hay una divulgación de que una serie de derivados de tetrahydrobencimidazol que incluyen ramosetron y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una acción antagonista de los receptores de 5HT₃. Sobre la base de dicha acción, se sugirió una posibilidad de supresión de la emesis producida por fármacos anticancerosos tales como cisplatino y haces de rayos radioactivos y la prevención y el tratamiento de la migraña, dolor de cabeza complejo, neuralgia trigeminal, síntomas de ansiedad, anomalías de la motilidad gastrointestinal, úlcera péptica, síndrome del colon irritable, etc., y existe una descripción de que la dosis clínica normal por día para adultos es de 0,1 a 10 mg mediante inyección intravenosa y de 0,5 a 50 mg mediante administración oral que se administra una vez al día o dividiéndola en algunas veces.

20 Por otra parte, en el documento WO 99/17755, hay una descripción de que los receptores de 5HT₃ son útiles para el tratamiento de pacientes femeninas que padecen de síntoma de colon irritable sin estreñimiento y de que la dosis terapéuticamente eficaz esta comprendida dentro de un intervalo de 0,01 a 500 mg o, preferiblemente, de 0,05 a 50 mg por día. Para ser más específicos, como resultado del estudio clínico en el que se administraron de 1 a 8 mg de alosetron dos veces al día a las pacientes que padecían de síndrome de colon irritable sin estreñimiento, se señaló una mejora significativa en las pacientes femeninas en comparación con el placebo en el alivio del dolor y del malestar, la consistencia de las deposiciones, la frecuencia de movimientos del colon, y la proporción de días con tratamiento de urgencia mientras que, en pacientes masculinos, no se señaló mejora significativa en comparación con el placebo excepto en la consistencia de las deposiciones.

25 Además, en el documento WO 2002/007713, hay una descripción de que, cuando se administran 1 a 16 mg de antagonista del receptor de 5HT₃ tres veces al día, esto es útil para el tratamiento del síndrome del colon irritable en pacientes masculinos y femeninos.

Divulgación de la invención

30 Los presentes inventores han llevado a cabo investigaciones intensivas con el objetivo de creación de novedosos agentes de tratamiento para el síndrome del colon irritable con predominio de diarrea, para el cual no hay disponible un agente de tratamiento suficientemente eficaz. Los presentes inventores probaron hace tiempo un estudio clínico en el que se administró clorhidrato de ramosetron dos veces al día a pacientes que padecían de síndrome de colon irritable pero fueron incapaces de confirmar un efecto terapéuticamente significativo en comparación con el placebo.

35 Después de esto, los presentes inventores tuvieron la idea de que la dosis terapéuticamente eficaz de ramosetron para el síndrome del colon irritable puede ser más baja de 0,1 a 0,3 mg, que es la dosis actualmente adoptada como agente de mejora para los síntomas gastrointestinales asociados con la terapia de fármacos anticancerosos. A la vista de lo anterior, se desarrolló una preparación estable que contenía una cantidad muy pequeñas (0,001 a 0,001 mg) de clorhidrato de ramosetron y se llevó a cabo un estudio clínico usando dicha preparación durante 12 semanas a pacientes masculinos y femeninos que padecían de síndrome de colon irritable con predominio de diarrea. Como resultado, se ha confirmado sorprendentemente una eficacia remarcable, con lo cual se ha conseguido la presente invención.

40 De esta manera, la presente invención se refiere al uso de clorhidrato de ramosetron en una dosis diaria de 0,002 a 0,02 mg, o ramosetron u otra de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad equimolar, para la fabricación

de un medicamento para el tratamiento del síndrome del colon irritable con predominio de diarrea en pacientes masculinos y femeninos o se refiere al uso de clorhidrato de ramosetron en una dosis diaria de 0,002 a 0,02 mg, o ramosetron u otra de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad equimolar para la fabricación de un medicamento para la mejora de la diarrea de pacientes masculinos y femeninos que padecen de síndrome de colon irritable. Esto es, la presente invención pertenece al uso de clorhidrato de ramosetron en una dosis diaria de 0,002 a 0,02 mg, o ramosetron u otra de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad equimolar, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de colon irritable con predominio de diarrea o para la mejora de la diarrea en pacientes que padecen de síndrome de colon irritable.

De acuerdo con la presente invención, es ahora posible proporcionar un excelente agente para el tratamiento del síndrome de colon irritable con predominio de diarrea o un agente para la mejora de la diarrea en el síndrome del colon irritable de un tipo de diarrea con respecto a hombres y mujeres. Tal como se muestra en el Ejemplo de Prueba 1, que se mencionará más tarde, clorhidrato de ramosetron fue eficaz en pacientes que padecían de síndrome de colon irritable con predominio de diarrea con respecto a hombres y mujeres, mediante la administración oral de 0,005 mg 0,01 mg una vez al día. Debido a que la administración de 0,005 mg proporciona un efecto terapéutico significativo que es el mismo que mediante la administración de 0,01 mg, se puede esperar eficacia incluso mediante la mitad de esta dosis. Los sujetos del Ejemplo de Prueba 1 son pacientes adultos japoneses y se sugirió la posibilidad de que la dosis óptima para niños será más pequeña mientras que a menudo, esta dosis óptima personas europeas y americanas es dos veces como mucho la de la japonesa. Por tanto, aunque la dosis particularmente preferida para clorhidrato de ramosetron está comprendida en el intervalo de 0,002 a 0,02 mg, es probable que, dependiendo de la diferencia en la edad del paciente y entre las razas, una dosis diaria comprendida dentro del intervalo de 0,001 a 0,05 mg sea capaz de tratar el síndrome de colon irritable con predominio de diarrea, o de mejorar los síntomas de diarrea o del síndrome de colon irritable.

En el documento EP-A-381422, hay una descripción de que la dosis clínica de un derivado de tetrahydrobencimidazol que incluye ramosetron es usualmente de 0,1 mg o más por día y no hay ninguna sugerencia ni divulgación de que el clorhidrato de ramosetron muestre un efecto terapéutico por una dosis diaria comprendida dentro de un intervalo de 0,002 a 0,02 mg. Además, la presente invención es mejor:

- 1) que los agentes de mejora que contienen clorhidrato de ramosetron con ingrediente eficaz y está comercialmente disponible en la actualidad para los síntomas gastrointestinales asociados con la terapia de fármacos anticancerosos en la que la dosis terapéuticamente eficaz es menor en tanto como 1/5 a 1/50,
- 2) que la de los fármacos dados a conocer en el documento WO 99/17755 en los que se consigue un efecto terapéutico suficiente con respecto a pacientes masculinos y femeninos y
- 3) que la de los fármacos dados a conocer en el documento WO 2002/007713 en el que se consigue terapéutico suficiente mediante la administración de una dosis menor tanto como 1/50 a 1/500 una vez al día

y dichas ventajas no son predecibles de la anterior técnica anteriormente mencionada.

La presente invención se ilustrará ahora con más detalle a continuación.

Ramosetron y sus sales farmacéuticamente aceptables están fácilmente disponibles mediante un procedimiento de producción mencionado en el documento EP-A-381422 o mediante un procedimiento de producción similar al anterior.

Con respecto a la sal de ramosetron farmacéuticamente aceptable, sus ejemplos específicos son una sal con ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido bromhídrico; una sal con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico, y una sal con aminoácido ácido tal como ácido glutámico y ácido aspártico. Entre ellas, clorhidrato de ramosetron, que está comercialmente disponible, es la más preferida.

El fármaco de la presente invención es capaz de prepararse como una preparación sólida oral, una preparación líquida oral o una preparación de inyección de acuerdo con los procedimientos convencionales usando un vehículo, excipiente y otros aditivos orgánicos o inorgánicos adecuados para la administración oral. Unos preferidos son los que son capaces de administrarse por un paciente a sí mismo/a ella misma y son convenientes para la preservación y el transporte, para ser más específicos, son comprimidos, polvos diluidos, gránulos, gránulos finos, cápsulas, píldoras, etc.

En la preparación sólida como tal, se mezcla una sustancia activa con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y metasilicato aluminato de magnesio. La composición puede contener, por un procedimiento convencional, diferentes aditivos que el diluyente inerte que incluyen un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, almidón y talco; un agente desintegrante tal como celulosa glicolato de

5 calcio, un estabilizante tal como lactosa; un adyuvante de la disolución tal como ácido glutámico y ácido aspártico, un plastificante tal como Tween 80 y triacetina; y un agente colorante tal como óxido de titanio y sesquióxido de hierro. Los comprimidos o las píldoras pueden estar revestidos, si es necesario, con un revestimiento de azúcar o intragástricamente soluble o una sustancia entérica tal como sacarosa, gelatina, agar, pectina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Además, del tipo "Nasea OD Comprimidos de 0,1 mg" comercialmente disponible, la preparación puede ser un agente que se desintegra intraoralmente. Por ejemplo, el comprimido que se desintegra intraoralmente puede estar preparado de acuerdo con, por ejemplo, los documentos US 5.466.464, US 5.576.014, US 6.589.554, WO 2003/009831, WO 2002/092058, etc.

10 Debido a que el fármaco de la presente invención contiene ramosetron de una muy baja dosis, se prefieren particularmente las preparaciones en las que se aplicó una técnica de estabilización de la temperatura y de la humedad.

15 Por ejemplo, cuando se añade un compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, se puede conseguir la estabilización de ramosetron a la temperatura y humedad. Con respecto al compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, sus ejemplos específicos son un ácido carboxílico alifático (para ser más específicos, un ácido mono, di o tricarbóxico alifático saturado o insaturado y lineal o ramificado o, particularmente un ácido carboxílico alifático que tenga de 3 a 36 carbonos) o su éster, un ácido hidroxicarboxílico (para ser más específicos, un ácido hidroximono, di o tricarbóxico alifático, saturado o insaturado y lineal o ramificado o, particularmente, un ácido hidroxicarboxílico que tenga 3 a 36 carbonos) o su éster, aminoácido ácido, ácido enólico, compuesto de carboxilo aromático (para ser más
20 específicos, un ácido mono, di o tricarbóxico aromático que puede estar sustituido con un grupo alquilo o un grupo hidroxilo que tenga de 1 a 4 carbonos (s) o, particularmente, un ácido carboxílico aromático que tenga de 7 a 20 carbonos, o su éster y una sustancia macromolecular que tenga un grupo carboxilo y los compuestos que se puedan usar apropiadamente solos o en combinación combinando dos o más de los mismos.

25 Particularmente, con respecto al compuesto específico que tiene un grupo carbonilo, unos preferidos son un ácido hidroxicarboxílico o su éster, un compuesto macromolecular que tenga un grupo carboxilo, un compuesto de carboxilo aromático o su éster y un ácido enólico; unos particularmente preferidos son un ácido hidroxicarboxílico o su éster, una sustancia macromolecular que tenga un grupo carboxilo y un compuesto carboxilo aromático o su éster; y unos más preferidos son un ácido hidroxicarboxílico o su éster y una sustancia macromolecular que tenga un grupo carboxilo.

30 Con respecto a un ácido carboxílico alifático, unos preferidos son ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico y ácido fumárico. Como ácido hidroxicarboxílico, unos preferidos son ácido tartárico, ácido málico y ácido cítrico y unos más preferidos son ácido tartárico y ácido cítrico. Como aminoácido ácido, unos preferidos son ácido glutámico y ácido aspártico. Como compuesto de carboxilo aromático, unos preferidos son ácido ftálico y galato de propilo y uno más preferido es galato de propilo. Con respecto a una sustancia macromolecular que tenga un grupo carboxilo, unas preferidas son carboximetilcelulosa y ácido algínico y una más preferida es carboximetilcelulosa. Como ácido enólico,
35 unos preferidos son ácido ascórbico y ácido eritórbito y uno más preferido es ácido ascórbico.

Se ha encontrado también que el compuesto de carbonilo anteriormente mencionado en forma de un hidrato y un anhídrido que no tiene agua de cristalización tal como ácido cítrico hidratado y anhídrido de ácido cítrico consigue un efecto de estabilización de la presente invención, y la invención cubre todos los hidratos, anhídridos y sus mezclas. Con respecto al grado de polimerización, peso molecular, etc., de la sustancia macromolecular, aunque de esta manera, no
40 existe particular limitación, pero se prefiere particularmente un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 110.000 o de aproximadamente 200.000 para la carboximetilcelulosa y el ácido algínico, respectivamente.

Con respecto a la cantidad de composición de un compuesto para la estabilización de ramosetron o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, no existe limitación particular siempre que sea una cantidad para conseguir la estabilización. Es, por ejemplo, de 0,01 a 90% en peso, preferiblemente de 0,01 a 50% en peso o, más preferiblemente
45 y cuando se tiene también en consideración su fabricación, de 0,1 a 10% en la formulación.

Puede decidirse apropiadamente para cada caso la cantidad de administración de ramosetron o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable teniendo en consideración la edad, raza, sexo, etc del sujeto que se va a administrar. En el caso de administración oral ordinaria de clorhidrato de ramosetron, es de 0,002 a 0,02 mg por día para un adulto y que se administra por vía oral tras una comida una vez al día.

50 Tal como se ha discutido anteriormente, para algunas poblaciones humanas de pacientes que pueden incluir americanos y europeos del síndrome de colon irritable que incluye síndrome de colon irritable con predominio de diarrea o para mejorar los síntomas de diarrea del síndrome de colon irritable, una dosis diaria óptima de ramosetron (cantidades basadas en una forma de base libre) puede ser una dosis diaria comprendida dentro de un intervalo de

entre 0,0025 mg a 0,02 mg o cantidades molares equivalentes de una sal de ramosetron farmacéuticamente aceptable.

Como se entenderá, las referencias en el presente documento a cantidades de dosificación diarias de ramosetron o de su sal farmacéuticamente aceptable designan la cantidad total de ramosetron o de su sal farmacéuticamente aceptable administrada en un periodo de 24 horas, en el que se puede administrar la cantidad total en una única administración (es decir, una única dosis diaria) o múltiples administraciones (es decir, dos o más dosificaciones administradas durante el periodo de 24 horas en el que la cantidad agregada de las múltiples dosificaciones está comprendida en los intervalos de cantidades de dosificación diarias dados a conocer en el presente documento). Como se ha discutido anteriormente una única administración diaria puede ser adecuada en al menos algunos protocolos. Los procedimientos terapéuticos de la invención pueden incluir también una etapa de identificación de un sujeto que necesita tratamiento para el síndrome de colon irritable y/o para aliviar o mejorar de otra forma los síntomas de diarrea del síndrome del colon irritable. La identificación adecuada puede estar en el juicio de un paciente o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un procedimiento de prueba o diagnóstico).

Se puede utilizar una variedad de regímenes terapéuticos. Por ejemplo, se puede tratar un paciente episódicamente, por ejemplo, tras experimentar un ataque agudo del síndrome de colon irritable, se puede administrar ramosetron o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad de dosificación diaria tal como se da a conocer en el presente documento durante un periodo de tiempo suficiente para aliviar los síntomas del síndrome de colon irritable tal como la administración de ramosetron o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en cantidades de dosificación diarias como las dadas a conocer en el presente documento cada día hasta 7 días, 14 días, 21 días, 28 días, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 16 semanas o más y a continuación terminarse la administración hasta que el paciente experimenta de nuevo el comienzo de los síntomas del síndrome del colon irritable. Alternativamente, se puede mantener un paciente en una terapia continua o más prolongada, por ejemplo, una administración indefinida o prolongada (por ejemplo, al menos 6, 9, 12 o 15 meses) de ramosetron o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad de dosificación diaria como la dada a conocer en el presente documento cada día como una terapia profiláctica para evitar o minimizar el comienzo de los síntomas del síndrome de colon irritable. Se pueden utilizar también otros protocolos de tratamiento.

Los pacientes con IBS con predominio de diarrea se identifican sobre la base de los criterios diagnósticos ROME II (D. A. Drossman y col., páginas 351 a 432, "ROME II: The Functional Gastrointestinal Disorders", 2ª Edición, Degnon Associates, McLean, 2000). La sección "Suggested Way to Subclassify IBS" en las páginas 361 y 362 de este artículo de Drossman y col., indica que se hace preferiblemente una distinción entre pacientes con predominio de diarrea y pacientes con predominio de estreñimiento sobre la base de los criterios resumidos en la Tabla 5 del mismo. De acuerdo con esta subclasificación del IBS, los pacientes con fase de diarrea del síndrome de colon irritable alternante se identificarán como pacientes IBS con predominio de diarrea.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Se ilustrará ahora la presente invención con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos y de los ejemplos de Prueba aunque la presente invención no está limitada por aquellos Ejemplos, etc.

Ejemplo 1

Clorhidrato de ramosetron	0,02 partes
Lactosa	86 partes
Hidroxipropilcelulosa	3 partes
Ácido tartárico	1 parte
Sesquióxido de hierro amarillo	0,2 partes
Óxido de titanio	10 partes
Anhídrido e ácido silícico ligero	0,3 partes

Se disolvieron hidroxipropilcelulosa (3 partes), 0,02 partes de clorhidrato de ramosetron y 1 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 una máquina de pulverización y se preparó un líquido de pulverización (hidroxipropilcelulosa, concentración: 8% en peso). Tras esto, se cargaron 86 partes de lactosa en una granulador en lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y se pulverizó el líquido de pulverización anterior a una velocidad de pulverización de 5 g/minuto para llevar a cabo una granulación fluida. Se secaron los gránulos durante 5 minutos a una temperatura de admisión de aire de 40°C y a continuación se mezclaron con 0,3 partes de anhídrido de ácido

silícico ligero para dar una preparación de polvo diluida

Ejemplo 2

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

5 Se suspendieron maltosa (10 partes), 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron, 0,1 parte de anhídrido de ácido cítrico y una parte de sesquióxido de hierro rojo en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración: 15% en peso). Tras esto, se cargaron 89 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater, fabricado por Freund) y se pulverizó el líquido de pulverización anterior a una velocidad de pulverización de 10 g/minuto para llevar a cabo una granulación fluida. Tras la granulación, se secaron los gránulos durante 5 minutos a una temperatura de admisión de aire de 40°C y a continuación se mezclaron con 1 parte de estearato de magnesio. Se preparó el polvo mezclado en comprimidos usando una máquina empastilladora rotatoria a la velocidad de 120 mg por comprimido para dar comprimidos que tenían aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Se preservaron durante 18 horas a una humedad relativa del 75% y a continuación se preservaron durante 4 horas a una humedad relativa del 40% para dar comprimidos que se desintegraban oralmente

Ejemplo 3

15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento de fabricación que en el Ejemplo 2 excepto que se cambió la cantidad añadida de anhídrido de ácido cítrico a 0,2 partes para dar comprimidos que se desintegraban intraoralmente.

Ejemplo 4

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de fabricación que en el Ejemplo 2 excepto que se cambió la cantidad añadida de anhídrido de ácido cítrico a 0,5 partes para dar comprimidos que se desintegraban intraoralmente.

20 Ejemplo 5

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

25 Se suspendieron maltosa (10 partes), 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron, 0,2 partes de ácido ascórbico y 1 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: 15% en peso). Tras esto, se cargaron 89 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y se pulverizó el anterior líquido de pulverización a una velocidad de pulverización de 10 g/minuto para llevar a cabo una granulación fluida. Tras la granulación, se secaron los gránulos durante 5 minutos a una temperatura de admisión de aire d 40°C y a continuación se mezclaron con 1 parte de estearato de magnesio. Se preparó el polvo mezclado en comprimidos usando una máquina empastilladora rotatoria a la velocidad de 120 mg por comprimido para dar comprimidos que tenían aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Se preservaron a 25°C durante 18 horas a una humedad relativa del 75% y a continuación se preservaron durante 4 horas a una humedad relativa del 40% para dar comprimidos que se desintegraban intraoralmente.

Ejemplo 6

Se llevó a cabo el mismo procedimiento de fabricación que en el Ejemplo 5 excepto que se cambió la cantidad añadida de ácido ascórbico a 0,5 partes para dar comprimidos que se desintegraban intraoralmente.

Ejemplo 7

Clorhidrato de ramosetron	0,0008 partes
Manitol	88 partes
Maltosa	10 partes
Sesquióxido de hierro rojo	1 parte
Anhídrido de ácido cítrico	0,2 partes
Estearato de magnesio	1 parte

5 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: 15% en peso). Tras estos, se cargaron 88 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater; fabricado por Freund) y se pulverizó el anterior líquido de pulverización a una temperatura de admisión de aire 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 llevar a cabo una granulación fluida. 10 Tras la granulación, se secaron los gránulos durante 5 minutos a una temperatura de admisión de aire de 40°C y se mezclaron a continuación con 1 parte de estearato de magnesio. Se preparó el polvo mezclado en comprimidos usando una máquina empastilladora rotatoria a la velocidad de 120 mg por comprimido para proporcionar tabletas que tenían aproximadamente 1 kp de dureza inicial. Se preservaron a 25°C durante 18 horas a una humedad relativa del 75% y a continuación se preservaron a 30°C durante 4 horas a una humedad relativa del 40% para dar comprimidos que se desintegran intraoralmente.

15 Ejemplo 8

Clorhidrato de ramosetron	0,01 partes
Avicel	86 partes
Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución	10 partes
Anhídrido de ácido cítrico	0,5 partes
Hidroxipropilcelulosa	3 partes
Estearato de magnesio	0,5 partes

20 Se disolvieron hidroxipropil celulosa (3 partes), 0,5 partes de anhídrido 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 hidroxipropilcelulosa: 10% en peso). Tras esto, se cargaron 86 partes de Avicel y 10 partes de hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución en un granulador de lecho fluidizado (nombre comercial: GPCG-5 fabricado por Powlex) y se pulverizó el anterior líquido de pulverización a una velocidad de pulverización de 100 g/minuto para llevar a cabo una granulación fluida. Tras la granulación, se secaron los gránulos a 40°C durante 5 minutos y a continuación se mezclaron con 0,5 g de estearato de magnesio. Se preparó el polvo mezclado en comprimidos usando una máquina empastilladora rotatoria a la velocidad de 100 mg por comprimido para dar los 25 comprimidos.

Ejemplo 9

Clorhidrato de ramosetron	0,1 partes
Lactosa	77 partes
Almidón de maíz	19 partes
Carboximetilcelulosa (CMC)	5 partes
Hidroxipropilcelulosa	3 partes
Estearato de magnesio	0,3 partes

Se disolvieron hidroxipropilcelulosa (3 partes) y 0,1 parte de clorhidrato de ramosetron en 35 partes de agua con

5 agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración de hidroxipropilcelulosa: 8% en peso). Tras esto, 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 se pulverizó el anterior líquido de pulverización a una velocidad de pulverización de 10 g/minuto para llevar a cabo una granulación fluida. Tras la granulación, se secaron los gránulos en 5 minutos a una temperatura de admisión de aire de 40°C y a continuación se mezclaron con 0,3 partes de estearato de magnesio. Se preparó el polvo mezclado en comprimidos usando una máquina empastilladora rotatoria a la velocidad de 120 mg por comprimido para dar comprimidos.

Ejemplo 10

Clorhidrato de ramosetron	0,0008 partes
Manitol	89 partes
Galato de propilo	5 partes
Maltosa)	10 partes
Estearato de magnesio	1 parte

10

15 Se disolvieron maltosa (10 partes), 0,0008 partes de clorhidrato de ramosetron y 5 partes de galato de propilo en 67 partes de agua con agitación usando un agitador magnético para preparar un líquido de pulverización (concentración: 15% en peso). Tras esto, se cargaron 89 partes de manitol en un granulador de lecho fluidizado (Flow Coater fabricado por Freund) y se pulverizó el líquido de pulverización anterior para llevar a cabo una granulación fluida. Tras la granulación, se secaron los gránulos en 5 minutos a una temperatura de admisión de aire de 40°C y a continuación se mezclaron con 1 parte de estearato de magnesio. Se preparó el polvo mezclado en comprimidos usando una máquina empastilladora rotatoria a la velocidad de 120 mg por comprimido para dar comprimidos.

15

Ejemplo de Prueba 1

Estudio clínico con pacientes que padecen síndrome de colon irritable con predominio de diarrea

20 Se llevó a cabo un estudio clínico en las siguientes condiciones, utilizando como sujetos pacientes masculinos y femeninos que padecían síndrome de colon irritable (IBS) con predominio de diarrea.

Sujetos: pacientes que padecen IBS con predominio de diarrea de acuerdo con los Criterios Diagnósticos ROME II (D. A. Drossman, y col., páginas 351 to 432, Degnon Associates, McLean, 2000).

Número de casos: 418 casos

25 Fármacos de prueba y Procedimientos 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.

Periodos de prueba: Periodo de observación durante una semana y periodo de tratamiento durante 12 semanas.

Elementos observados:

1. Principales elementos evaluados

30 (1) Valoración global del alivio de los síntomas globales de IBS (evaluación por los sujetos)

35 Tras la transición al periodo de tratamiento, se definieron los datos de partida para la administración del fármaco de prueba como el primer día. Cada semana, se evaluó la valoración global del alivio de los síntomas globales del IBS tomando todos los síntomas de IBS de los sujetos en consideración, comparándolos con su estado en el periodo de observación, y se registró esta evaluación en un diario del paciente. Incidentalmente, las puntuaciones de la valoración global del alivio de los síntomas globales de IBS fueron como sigue:

0 = alivio completo

1 = alivio considerable

2 = algo de alivio

3 = sin cambios

4 = empeoramiento

Los sujetos en los que la puntuación fue de 0 o 1 durante dos semanas o más durante las cuatro semanas se convirtieron en pacientes que respondían al tratamiento mensualmente y se calculó el índice de pacientes que responden mensualmente al tratamiento por mes por separado de cada grupo de 0,005 mg y 0,01 mg de placebo y clorhidrato de ramosetron.

5

2. Elementos secundarios para la evaluación

(1) Valoración global del alivio de malestar/dolor abdominal (evaluación por los sujetos)

Tras la transición al periodo de tratamiento, se definieron los datos de partida para la administración del fármaco de prueba como el primer día. Cada semana, se evaluó la valoración global del malestar/dolor abdominal por el fármaco de prueba con el estado en el periodo de observación, y se registró en un diario del paciente. Incidentalmente, las puntuaciones de la valoración global del alivio de malestar/dolor abdominal fueron como sigue:

10

0 = alivio completo

1 = alivio considerable

2 = algo de alivio

15

3 = sin cambios

4 = empeoramiento

(2) valoración global de la mejora de los hábitos anormales del colon (evaluación por los sujetos)

Tras la transición al periodo de tratamiento se definieron los datos de partida para la administración del fármaco de prueba como el primer día. Cada semana, se evaluó la valoración global de los hábitos anormales del colon comparándolos con el estado en el periodo de observación, y se registraron en un diario del paciente. Incidentalmente, las puntuaciones de la valoración global de la mejora de los hábitos anormales del colon fueron como sigue.

20

0 = alivio completo

1 = alivio considerable

2 = algo de alivio

25

3 = sin cambios

4 = empeoramiento

(3) Gravedad del malestar/dolor abdominal

Durante los periodos del estudio clínico (el periodo de observación y el periodo de tratamiento), los sujetos evaluaron la gravedad del malestar/dolor abdominal de cada día y lo reflejaron en un diario del paciente. Las puntuaciones para la gravedad del malestar/dolor abdominal fueron como sigue.

30

0 = ninguno

1 = leve

2 = moderado

3 = grave

35

4 = intolerable

(4) Forma de la deposición (apariencia)

Durante los periodos del estudio clínico los sujetos reflejaron la forma de la deposición (apariencia) de cada día usando una puntuación (tipo) de la escala de Bristol de formas de deposición en un diario del paciente. Cuando las defecaciones fueron muchas en un día o cuando se señalaron formas de deposición (apariencias) diferentes en una defecación, se reflejó únicamente una forma (apariencia) que fue la más representativa en este día (o de la cual el sujeto estuvo más preocupado).

40

(5) Frecuencia de los movimientos del colon

Durante los periodos del estudio clínico, los sujetos reflejaron la frecuencia de los movimientos del colon de cada día en un diario del paciente

(6) Urgencia

- 5 Durante los periodos del estudio clínico, los sujetos reflejaron si tuvieron urgencias durante cada día en un diario del paciente.

(7) Sensación de movimiento incompleto del colon

Durante los periodos del estudio clínico, los sujetos señalaron si tuvieron la sensación de movimiento incompleto del colon durante cada día en un diario del paciente

- 10 Con respecto a (1) y (3) para los elementos secundarios de evaluación, se sometieron también a los mismos cálculos del índice de pacientes que responden mensualmente al tratamiento que los de los elementos principales de evaluación.

Resultados:

- 15 Con respecto al índice final de pacientes que responden mensualmente al tratamiento en la valoración global del alivio de los síntomas globales de IBS, éste fue de 26,9% en un 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 al tratamiento fueron de 42,6% y de 43,0%, respectivamente, y fueron más de un 15% que el índice de pacientes que responden mensualmente al tratamiento en el grupo placebo. Los valores p de los grupos de 0,05mg y 0,01 mg para el grupo del placebo fueron de 0,0273 y 0,0264, respectivamente. Con respecto a la diferencia en índice de pacientes que responden mensualmente al tratamiento entre el grupo del placebo y el grupo de ramosetron para 0,05 mg y 0,01 mg, no se señalaron diferencias entre los pacientes masculinos y femeninos.

- 20 Con respecto a los índices finales de pacientes que responden mensualmente al tratamiento en la valoración del alivio del malestar/dolor abdominal y en la valoración global del alivio de los hábitos anormales del colon, el grupo del clorhidrato de ramosetron de 0,005 mg y de 0,01 mg fue también mejor que el del grupo del placebo en una extensión de más del 10%

- 25 De lo anterior, se confirmó el efecto terapéutico de 0,05 mg y 0,01 mg de clorhidrato de ramosetron en pacientes que padecen de síndrome de colon irritable con predominio de diarrea. Se confirmó también que, a diferencia del alosetron dado a conocer en el documento WO 99/17755, clorhidrato de ramosetron fue eficaz en hombres y mujeres y que, a diferencia del fármaco dado a conocer en el documento WO 2002/007713, fue eficaz en la administración una vez al día.

30 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un excelente agente para el tratamiento del síndrome del colon irritable con predominio de diarrea o un agente para mejorar el síndrome del colon irritable que sea eficaz para hombres y mujeres

REIVINDICACIONES

1. Uso de clorhidrato de ramosetron en una dosis diaria de 0,002 a 0,02 mg, o de ramosetron o de otra de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad equimolar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del colon irritable con predominio de diarrea en pacientes masculinos y femeninos.
- 5 2. Uso de clorhidrato de ramosetron en una dosis diaria de 0,002 a 0,02 mg, o de ramosetron o de otra de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad equimolar para la fabricación de un medicamento para la mejora de la diarrea de pacientes masculinos y femeninos que padecen de síndrome de colon irritable.
- 10 3. Uso de clorhidrato de ramosetron en una dosis diaria 0,002 a 0,02 mg, o de ramosetron o de otra de sus sales farmacéuticamente aceptable en una cantidad equimolar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del colon irritable con predominio de diarrea o para la mejora de la diarrea en pacientes que padecen de síndrome de colon irritable.