

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480000351.7

[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)*

[43] 公开日 2006年1月18日

[11] 公开号 CN 1723021A

[51] Int. Cl. (续)

*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)*

[22] 申请日 2004.1.30

[21] 申请号 200480000351.7

[30] 优先权

[32] 2003.1.31 [33] JP [31] 023500/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/000896 2004.1.30

[87] 国际公布 WO2004/066998 日 2004.8.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.13

[71] 申请人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 杉原昭夫 正木胜广 保地毅彦

西田明登 丹羽章 热田丰

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈文青

权利要求书 3 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

稳定的口服固体药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的制剂。在该制剂中，拉莫司琼或其盐特别是其含量很低时，在温度/湿度条件下是稳定的。该制剂是用于口服的稳定的固体药物组合物，它含有拉莫司琼或其药学上可接受的盐，其特征在于，它还含有一种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧酸化合物或其酯和羧酸化的聚合物材料的物质。本发明也提供了稳定药物组合物的方法；腹泻为主的刺激性肠道综合症的治疗剂，它含有 0.002 - 0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐作为活性组分。

1. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定的口服固体药物组合物，其特征在于，它含有一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的物质。

2. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定的口服药物固体组合物，其特征在于，它含有一种或两种或多种选自羟基羧酸或其酯、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的物质。

3. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定的口服固体药物组合物，其特征在于，它含有一种或两种或多种选自羟基羧酸或其酯和含羧基的高分子材料的物质；

4. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中脂族羧酸或其酯是一种或两种或多种选自马来酸、丙二酸、琥珀酸和富马酸的物质。

5. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中羟基羧酸或其酯是一种或两种或多种选自酒石酸、苹果酸和柠檬酸的物质。

6. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中羟基羧酸或其酯是一种或两种或多种选自酒石酸和柠檬酸的物质。

7. 如上述权利要求 1 所述的药物组合物，其中酸性氨基酸是天门冬氨酸或谷氨酸。

8. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中烯醇酸是抗坏血酸或异抗坏血酸。

9. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中芳族羧基化合物或其酯是邻苯二甲酸或没食子酸丙酯。

10. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其中含羧基的高分子材料是羧甲基纤维素或藻酸。

11. 如权利要求 1-10 任一所述的药物组合物，其中一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的配料量占制剂重量的 0.01-90% 重量。

12. 如权利要求 1-11 任一所述的药物组合物，其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0001-0.5% 重量。

13. 如权利要求 12 所述的药物组合物, 其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0005—0.05%重量。

14. 如权利要求 1-13 任一点所述的药物组合物, 它进一步含有光稳定剂。

15. 如权利要求 14 所述的药物组合物, 其中光稳定剂是一种或两种或多种选自黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁和氧化钛的物质。

16. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的口服固体药物组合物的稳定化方法, 其特征在于用一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羰基的高分子材料的物质进行混合。

17. 如权利要求 16 所述的稳定化方法, 其中脂族羧酸或其酯是一种或两种或多种选自马来酸、丙二酸、琥珀酸和富马酸的物质。

18. 如权利要求 16 所述的稳定化方法, 其中羟基羧酸或其酯是一种或两种或多种选自酒石酸、苹果酸和柠檬酸的物质。

19. 如权利要求 16 所述的稳定化方法, 其中酸性氨基酸是天门冬氨酸或谷氨酸。

20. 如权利要求 16 所述的稳定化方法, 其中烯醇酸是抗坏血酸或异抗坏血酸。

21. 如权利要求 16 所述的稳定化方法, 其中芳族羧基化合物或其酯是邻苯二甲酸或没食子酸丙酯。

22. 如权利要求 16 所述的稳定化方法, 其中含羧基的高分子材料是羧甲基纤维素或藻酸。

23. 如权利要求 16-22 任一所述的稳定化方法, 其中一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的配料量占制剂重量的 0.01-90%重量。

24. 如权利要求 16-23 任一所述的稳定化方法, 其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0001—0.5%重量。

25. 如权利要求 24 所述的稳定化方法, 其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0005—0.05%重量。

26. 如权利要求 16-25 任一所述的稳定化方法, 它进一步含有光稳定剂。

27. 如权利要求 26 所述的稳定化方法，其中光稳定剂是一种或两种或多种选自黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁和氧化钛的物质。

28. 一种用于治疗以腹泻为主的刺激性肠道综合症的药物组合物，它含有 0.002—0.02mg 盐酸拉莫司琼作为每天剂量，或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐作为活性组分。

29. 一种用于改善刺激性肠道综合症的腹泻症状的药物组合物，包含 0.002—0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量，或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐作为活性组分。

30. 0.002-0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐在制备治疗以腹泻为主的肠道综合症的药物中的应用。

31. 0.002-0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐在制备改善以肠道综合症腹泻症状的药物中的应用。

32. 一种治疗以腹泻为主的肠道综合症的方法，包括对病人给予 0.002—0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐。

33. 一种改善肠道综合症腹泻症状的方法，包括对病人给予 0.002—0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐。

## 稳定的口服固体药物组合物

### 技术领域

本发明涉及拉莫司琼（ramosetron）或其药学上可接受的盐的稳定的口服固体药物组合物，其特征在于它含有具有羰基基团的特定化合物。本发明也涉及拉莫司琼或其药学上可接受的盐的口服固体药物组合物的稳定化方法，其特征在于使具有羰基基团的特定化合物进行配方。本发明也涉及以腹泻为主的刺激性肠道综合症的新颖的治疗方法。

### 背景技术

拉莫司琼的化学名为（-）-（R）-5-〔（1-甲基-1H-吡啶-3-基）羰基〕-4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑。业已报道了包括拉莫司琼和其药学上可接受的盐的一系列四氢苯并咪唑衍生物作为有用的药物化合物，对 5-羟色胺（5-HT<sub>3</sub>）受体具有优良的拮抗活性，并可抑制由服用抗癌药引起的消化道疾病，如恶心和呕吐（参见专利文件 1），特别是，拉莫司琼的氢氯化物业已市场化（下面该市场化的药物化合物被成为“盐酸拉莫司琼”）。业已知道，盐酸拉莫司琼在成人以每天 0.1mg 口服一次能显示出优良的药理作用，其商品名为“Nasea OD 片 0.1mg”（山之内制药株式会社出品）。

鉴于 5-羟色胺（5-HT<sub>3</sub>）受体拮抗剂刺激 5-羟色胺受体并能增加乙酰胆碱的释放的事实，人们期望它们能用作刺激性肠道综合症（IBS）的治疗剂。但是，一些 5-羟色胺受体拮抗剂临床上被证实对刺激性肠道综合症的病人有治疗作用，关于盐酸拉莫司琼，其效用迄今为止没有被报道过。

本发明者得到这样的思想：用于治疗刺激性肠道综合症的盐酸拉莫司琼的有效量可能比目前用来抑制由抗癌药引起的消化道疾病的 0.1mg 给药量低得多。

但是，一般来说，在对药物化合物进行制剂制剂时，含量越低，药物化合物越可能与药物添加剂产生相互作用，因此，人们担心会降低药物化合物的稳定性。

盐酸拉莫司琼的 0.1mg 片剂作为一种产品，它采用加入了干燥剂的包装。因此，该产品是一个药学上稳定的制剂，在市场上作为商品没有问题。但是，若它

是低含量的制剂，只用干燥剂其稳定化效果就不够充足了。

(专利文件 1) 欧洲专利 381, 422。

#### 发明内容

结果，需要提供在温度/湿度条件下拉莫司琼或其药学上可接受的盐，特别是在其含量很低的情况下的稳定化的制剂。

虽然包括目前市售的盐酸拉莫司琼的拉莫司琼和其药学上可接受的盐的普通制剂在光刺激下会稍微形成分解产物，但是它们在温度/湿度贮存条件下是稳定的。本发明者对制剂的最优化作了研究，希望对适应的疾病，如刺激性肠道综合症在低剂量有效，且已知的是，在高温和高湿度条件下贮存时，拉莫司琼或其药学上可接受的盐的量会降低，且可能是分解了。这样，为了开发即使在低含量下也稳定的拉莫司琼或其药学上可接受的盐的制剂，本发明者作了广泛深入的研究。结果发现抗坏血酸对温度/湿度有明显的稳定化作用。本发明者进一步研究了没食子酸丙酯的稳定化作用，结果出乎意料地发现，与烯醇酸，如抗坏血酸和异抗坏血酸在温度/湿度下具有优秀的稳定化作用相比，没食子酸丙酯具有更明显的稳定化作用。本发明者作了进一步广泛深入的研究，结果出乎意料地发现，羟基羧酸或其酯，如柠檬酸（水合物），柠檬酸（酐），酒石酸和羧甲基纤维素，脂族羧酸或其酯，酸性氨基酸和含羧基的高分子物质，如羧甲基纤维素与芳族羧酸或其酯，如上述的没食子酸丙酯相比，其对温度/湿度具有极度优秀的稳定化作用。

此外，本发明也特别发现，当选自黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁和氧化钛的着色剂加入拉莫司琼或其药学上可接受的盐时，会极为明显地提高其光稳定化作用。

具体来说，本发明基于上述发现，它提供了：

1. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定的口服固体药物组合物，其特征在于，它含有一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的物质；

2. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定的口服药物固体组合物，其特征在于，它含有一种或两种或多种选自羟基羧酸或其酯、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的物质；

3. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定的口服固体药物组合物，其特

征在于，它含有一种或两种或多种选自羟基羧酸或其酯和含羧基的高分子材料的物质；

4. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中脂族羧酸或其酯是一种或两种或多种选自马来酸、丙二酸、琥珀酸和富马酸的物质；

5. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中羟基羧酸或其酯是一种或两种或多种选自酒石酸、苹果酸和柠檬酸的物质；

6. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中羟基羧酸或其酯是一种或两种或多种选自酒石酸和柠檬酸的物质；

7. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中酸性氨基酸是天门冬氨酸或谷氨酸；

8. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中烯醇酸是抗坏血酸或异抗坏血酸；

9. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中芳族羧酸化合物或其酯是邻苯二甲酸或没食子酸丙酯；

10. 如上述第 1 点所述的药物组合物，其中含羧基的高分子材料是羧甲基纤维素或藻酸；

11. 如上述第 1-10 点的任一点所述的药物组合物，其中一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的配料量占制剂重量的 0.01-90%重量；

12. 如上述第 1-11 点的任一点所述的药物组合物，其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0001-0.5%重量；

13. 如上述第 12 点所述的药物组合物，其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0005-0.05%重量；

14. 如上述第 1-13 点的任一点所述的药物组合物，它进一步含有光稳定剂；

15. 如上述第 14 点所述的药物组合物，其中光稳定剂是一种或两种或多种选自黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁和氧化钛的物质；

16. 一种拉莫司琼或其药学上可接受的盐的口服固体药物组合物的稳定化方法，其特征在于使一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的物质进行混合；

17. 如上述第 16 点所述的稳定化方法, 其中脂族羧酸或其酯是一种或两种或多种选自马来酸、丙二酸、琥珀酸和富马酸的物质;

18. 如上述第 16 点所述的稳定化方法, 其中羟基羧酸或其酯是一种或两种或多种选自酒石酸、苹果酸和柠檬酸的物质;

19. 如上述第 16 点所述的稳定化方法, 其中酸性氨基酸是天门冬氨酸或谷氨酸;

20. 如上述第 16 点所述的稳定化方法, 其中烯醇酸是抗坏血酸或异抗坏血酸;

21. 如上述第 16 点所述的稳定化方法, 其中芳族羧基化合物或其酯是邻苯二甲酸或没食子酸丙酯;

22. 如上述第 16 点所述的稳定化方法, 其中含羧基的高分子材料是羧甲基纤维素或藻酸;

23. 如上述第 16-22 点的任一点所述的稳定化方法, 其中一种或两种或多种选自脂族羧酸或其酯、羟基羧酸或其酯、酸性氨基酸、烯醇酸、芳族羧基化合物或其酯和含羧基的高分子材料的配料量占制剂重量的 0.01-90% 重量;

24. 如上述第 16-23 点的任一点所述的稳定化方法, 其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0001-0.5% 重量;

25. 如上述第 24 点所述的稳定化方法, 其中拉莫司琼或其药学上可接受的盐的配料量占制剂重量的 0.0005-0.05% 重量;

26. 如上述第 16-25 点的任一点所述的稳定化方法, 它进一步含有光稳定剂;

27. 如上述第 26 点所述的稳定化方法, 其中光稳定剂是一种或两种或多种选自黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁和氧化钛的物质。

一般来说, 抗氧化剂根据其作用机理可分为三类。Iyakuhiin No Kaihatsu, 第 12 卷, “制剂材料 II”, 第 310 页, 1990 年 10 月 28 日公开, 列举了 (1) 代替氧化性弱的化学品被氧化以消耗氧气并保护该化学品的物质 (例如, 诸如抗坏血酸的水溶性还原剂), (2) 作为自由基的受体进行反应以阻断链反应的物质 (例如, 诸如没食子酸丙酯的亲脂性抗氧化剂), 和 (3) 单独没有抗氧化剂作用但与抗氧化剂组合时增强其抗氧化剂作用的物质 (例如, 诸如柠檬酸的亲脂性氧化剂的增效剂)。对拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定化机理尚没有详细分类。但是, 根据柠



柠檬酸基本上单独不具有抗氧化作用，但与其它抗氧化剂相比也能使拉莫司琼制剂稳定的事实，可以认为在温度/湿度贮存条件下抑制分解不仅仅抑制氧化分解。

顺便提及的是，为了降低含 5-羟色胺受体拮抗剂的注射制剂对血管的刺激，业已揭示了有关含有特定 5-羟色胺和多羟基醇或糖醇和柠檬酸盐且其 pH 调节斗殴呵-5 的注射制剂 (JP-A-10753)。但是，本发明就其需要解决的技术问题不同于该发明，该发明既没有揭示也没有提示在温度/湿度下低含量的盐酸拉莫司琼的稳定的口服固体制剂。

现有技术也业已揭示了抗外消旋化的含西兰司琼 (cilansetron) 作为 5-HT 受体拮抗剂的稳定药物组合物的发明，所述的西兰司琼是一种光学活性物质，在制剂中被消旋化，是一种水溶的酸性物质 (JP-A-11-92369)。但是，本发明需要解决的技术问题不同于现有技术中的抑制外消旋化的技术。

另外，本发明者用上述低含量的盐酸拉莫司琼的稳定制剂对以腹泻为主的肠道综合症的病人在 12 周里进行了临床试验，结果，证实了它的显著效果，完成了本发明。

具体来说，本发明涉及：

28. 一种用于治疗以腹泻为主的刺激性肠道综合症的药物组合物，它含有 0.002-0.02mg 盐酸拉莫司琼作为每天剂量或其等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐作为活性组分；或

29. 一种用于改善刺激性肠道综合症的腹泻症状的药物组合物，包含 0.002-0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐作为活性组分。

本发明也涉及：

30. 0.002-0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐在制备治疗以腹泻为主的肠道综合症的药物中的应用；或

31. 0.002-0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐在制备改善以肠道综合症腹泻症状的药物中的应用；

本发明也涉及：

32. 一种治疗以腹泻为主的肠道综合症的方法，包括对病人给予 0.002-0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的

其它盐；或

33. 一种改善肠道综合症腹泻症状的方法，包括对病人给予 0.002—0.02mg 的盐酸拉莫司琼作为每日剂量或等摩尔量的拉莫司琼或其药学上可接受的其它盐。

在下面试验实施例 2 显示的临床试验中，盐酸拉莫司琼的剂量为 0.005mg—0.01mg，每天口服一次。但是，根据给予 0.005mg 能得到与给予 0.01mg 可比的治疗效果这一事实，甚至可预期在大致其半量时也是有效的。试验实施例 2 的试验对象是日本成年病人，对于孩子的最优剂量可进一步更小，对欧洲人和美洲人的最优剂量可能为日本人的两倍。因此，虽然盐酸拉莫司琼剂量的优选范围是每天 0.002—0.02mg，但是每天剂量在 0.001—0.05mg 范围里可以改善以腹泻为主的刺激性肠道综合症或刺激性肠道综合症的腹泻症状，其剂量可根据病人的年龄或种族不同而改变。

下面描述本发明的口服药物组合物。

用于本发明的拉莫司琼是具有前述化学名的药物组合物，在 JP-B-25153 的实施例 44 等中述及，其药学上可接受的盐的特定例子包括无机酸盐，如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐和氢溴酸盐；有机酸盐，如乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、酒石酸盐和甲磺酸盐；和酸性氨基酸盐，如谷氨酸盐和天冬氨酸盐。在这之中，优选的是市售的盐酸拉莫司琼。拉莫司琼或其药学上可接受的盐可根据上述专利文献中描述的制备方法容易地得到。

对拉莫司琼或其药学上可接受的盐的用量没有特定的限制，只要其是有效量即可。特别是，虽然发现低剂量制剂中的拉莫司琼或其药学上可接受的盐对温度/湿度是不稳定的，但即使对于高剂量制剂来说这也是一个固有的问题，因此，可预期得到相似的稳定化作用。因此，其用量不仅限于对刺激性肠道综合症的适应疾病有效量，而且包括市售常规物品的有效量。具体来说，用于制剂的拉莫司琼或其药学上可接受的盐的用量优选的是 0.0001—0.5mg，更优选的是占制剂的 0.0001—0.25%重量，最优选的是占制剂的 0.0005—0.05%重量。当拉莫司琼或其药学上可接受的盐表示为单位制剂时，它特别为 0.1—500  $\mu$ g，更优选的是 0.1—250  $\mu$ g，最优选的是 1—50  $\mu$ g。

用于本发明来稳定拉莫司琼的化合物是前述的有羰基的特定化合物，它们可

稳定拉莫司琼或其药学上可接受的盐。具有羰基的特定化合物的特定例子包括脂族羧酸（详细的是，饱和或不饱和、直链或支链的脂族单一、双一或三一羧酸，特别是有 3-36 个碳原子的脂族羧酸）或其酯，羟基羧酸（详细的是，饱和或不饱和、直链或支链的脂族羟基单一、双一或三一羧酸，特别是有 3-36 个碳原子的羟基羧酸）或其酯，酸性氨基酸，烯醇酸，芳族羧基化合物（详细的是，可被有 1-4 个碳原子的烷基或羟基取代的芳族单一、双一或三一羧酸，特别是有 7-20 个碳原子的芳族羧酸）或其酯，和含羧基的高分子材料。这些化合物可合适地单个使用或对其两个或多个组合使用。

在上述所有的作为具有羰基的特定化合物，优选的是羟基羧酸或其酯、含羧基的高分子材料、芳族羧基化合物或其酯，和烯醇酸；尤其是，羟基羧酸或其酯，含羧基的高分子材料和芳族羧基化合物或其酯；最好的是羟基羧酸或其酯和含羧基的高分子材料。

作为脂族羧酸，优选的是马来酸、丙二酸、琥珀酸和富马酸。作为羟基羧酸，优选的是酒石酸、苹果酸和柠檬酸，最好是酒石酸和柠檬酸。作为酸性氨基酸，优选的是谷氨酸和天冬氨酸。作为芳族羧基化合物，优选的是邻苯二甲酸和没食子酸丙酯，最好是没食子酸丙酯。作为含羧基的高分子材料，优选的是羧甲基纤维素和藻酸，最好是羧甲基纤维素。作为烯醇酸，优选的是抗坏血酸和异抗坏血酸，最好是抗坏血酸。

关于前述的羰基化合物，它可分为水合物或不含结晶水的无水合物，如柠檬酸水合物或柠檬酸酐也显示出本发明的稳定化作用，所有的水合物、无水合物及其混合物包括在本发明中。虽然对高分子材料的聚合度和分子量没有特别限定，但对于羧甲基纤维素，其重均分子量优选的是约 110,000，对于藻酸，其平均分子量最好是约 200,000。

对稳定拉莫司琼或其药学上可接受的盐的化合物的配料量没有特别的限定，只要其量能稳定拉莫司琼或其药学上可接受的盐（优选的是盐酸拉莫司琼）即可。所述的配料量占制剂的 0.01-90%重量，优选的是 0.01-50%重量，考虑到生产力，进一步优选的是占制剂的 0.1-10%重量。

各种药物添加剂适合用于本发明的口服固体药物组合物中以制备制剂。对这类药物添加剂没有特别的限制，只要它们为药学上可接受的添加剂即可。其例子

包括赋形剂、粘合剂、崩解剂、酸性剂、发泡剂 (blowing agents)、人工甜味剂、调味剂、润滑剂和着色剂。赋形剂的例子包括乳糖、结晶纤维素、微晶纤维素、D-山梨糖醇和 D-甘露糖醇。粘合剂的例子包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮 (povidone)、聚乙烯基醇、甲基纤维素和阿拉伯胶。崩解剂的例子包括玉米淀粉、土豆淀粉、羧甲基纤维素 (carmellose)、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代度的羟丙基纤维素和交联聚乙烯基吡咯烷酮。酸性剂的例子包括柠檬酸、酒石酸和苹果酸。吹制剂的例子包括碳酸氢钠。人工甜味剂的例子包括糖精钠、甘草甜二钾、天冬甜素、甜菊 (stevia) 和 thaumatin。调味剂的例子包括柠檬、酸橙、桔子和薄荷醇。润滑剂的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、蔗糖、脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石粉和硬脂酸。偶尔用的着色剂可使用, 例如黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁、氧化钛、食用黄色 4 号和 5 号, 食用红色 3 号和 102 号, 以及食用蓝色 3 号。尤其是, 已经证实的是采用黄色三氧化二铁、红色三氧化二铁或氧化钛进行配料时, 它们具有明显增加光稳定化作用, 这些着色剂也可作为光稳定剂。可以合适量单个或对其两个或多个进行组合使用药物添加剂。

本发明的药物组合物可通过本身已知的方法进行制备, 形成例如, 粉剂、片剂、膜包衣片剂、在口腔里可崩解的片剂等等。对于在口腔里可崩解的片剂有许多技术, 对它们没有特别的限定。例如, 本发明的药物组合物可根据美国专利 5, 576, 014、美国专利 6, 589, 554、WO 03/009831 和 WO 02/082057 的内容在口腔里形成可崩解的片剂。

作为加入着色剂的方法, 除了膜包衣外, 若膜包衣难以作为在口腔里快速崩解的片剂, 可例举的制备方法是通过进行湿粒法, 在制粒时使用含有拉莫司琼或其药学上可接受的盐和部分着色剂或全部着色剂的粘合剂液体, 或者用含有拉莫司琼或其药学上可接受的盐的粘合剂液体对含着色剂的颗粒进行湿制粒。着色剂的加入量可根据着色剂的种类和加入方法而定。例如, 对于膜包衣, 着色剂的加入量一般占组合物总量的 0.01-10%重量, 优选的是 0.05-2%重量。若进行湿制粒, 在制粒时使用含拉莫司琼或其药学上可接受的盐和部分着色剂或全部着色剂的粘合剂液体, 或者用含拉莫司琼或其药学上可接受的盐对含着色剂的粉末进行湿制粒。着色剂的加入量一般占组合物总量的 0.1-20%重量, 优选的是 0.2-10%

重量，考虑到产出率，进一步优选的是 0.2-5%重量。例如，该方法包括将拉莫司琼或其药学上可接受的盐，任选地还有有机酸和着色剂溶于纯水或悬浮于纯水中的步骤，和在诸如流化床制粒器的湿制粒器中，将所得的水溶液或悬浮液喷洒在具有赋形剂和任选的有机酸和着色剂配料于其中粉末上的步骤，然后干燥。药学上可接受的药物添加剂可均匀分散其中并将其加到上述所得的水溶液或悬浮液和/或粉末上供流化。所得的水溶液或悬浮液可以作为粘合剂的浓度用于一般的湿制粒中。

可通过针对药物组合物描述本发明中的上述方法来稳定拉莫司琼或其药学上可接受的盐的口服固体药物组合物。

#### 具体实施方式

现参照下列实施例、对比实施例和试验实施例对本发明作进一步描述。但应当明白，本发明不为这些实施例所限定。顺便提及的是，下面的术语“份”是指重量份数。

#### 对比实施例 1

|         |        |
|---------|--------|
| 盐酸拉莫司琼  | 0.02 份 |
| 乳糖      | 86 份   |
| 羟丙基纤维素  | 3 份    |
| 黄色三氧化二铁 | 0.2 份  |
| 氧化钛     | 10 份   |
| 轻质硅酐    | 0.3 份  |

使用磁性搅拌器搅拌下将三份羟丙基纤维素和 0.02 份盐酸拉莫司琼溶于 35 份水中，然后用研钵捏合入 10 份氧化钛和 0.2 份黄色三氧化二铁，制备一喷洒液体（羟丙基纤维素，浓度：8%重量）。接着，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 86 份乳糖，将前述的喷洒液体以 5 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40°C 空气下干燥 5 分钟，然后再与 0.3 份轻质硅酐混合，得到本发明制剂的对比粉末。

#### 实施例 1

|         |        |
|---------|--------|
| 盐酸拉莫司琼  | 0.02 份 |
| 乳糖      | 86 份   |
| 羟丙基纤维素  | 3 份    |
| 酒石酸     | 1 份    |
| 黄色三氧化二铁 | 0.2 份  |
| 氧化钛     | 10 份   |
| 轻质硅酐    | 0.3 份  |

使用磁性搅拌器搅拌下，将羟丙基纤维素（3 份）、0.02 份盐酸拉莫司琼和 1 份酒石酸溶于 35 份水中，然后用研钵捏合入 10 份氧化钛和 0.2 份黄色三氧化二铁，制备一喷洒液体（羟丙基纤维素的浓度：8%重量）。接着，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 86 份乳糖，将前述的喷洒液体以 5 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃空气下干燥 5 分钟，然后再与 0.3 份轻质硅酐混合，得到本发明制剂的稀释的粉末制剂。

#### 对比实施例 2

|        |          |
|--------|----------|
| 盐酸拉莫司琼 | 0.0008 份 |
| 甘露糖醇   | 89 份     |
| 麦芽糖    | 10 份     |
| 硬脂酸镁   | 1 份      |

使用磁性搅拌器搅拌下将麦芽糖（10 份）和 0.0008 份盐酸拉莫司琼悬浮于 67 份水中，制备喷洒液体（浓度：15%重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 90 份甘露糖，将前述的喷洒液体以 10 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃空气下干燥 5 分钟，然后再与 1 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 120mg/片的速率对混合的粉末进行制粒，得到原始硬度约 1kp 的片剂。将它们在 25℃和 75%的相对湿度下保存 18 小时，然后在 30℃和相对湿度 40%下保存 4 小时，得到本发明制剂的对比片剂。

### 实施例 2

|         |          |
|---------|----------|
| 盐酸拉莫司琼  | 0.0008 份 |
| 甘露糖醇    | 89 份     |
| 柠檬酸酐    | 0.1 份    |
| 麦芽糖     | 10 份     |
| 红色三氧化二铁 | 1 份      |
| 硬脂酸镁    | 1 份      |

使用磁性搅拌器搅拌下将麦芽糖（10 份），0.0008 份盐酸拉莫司琼，0.1 份柠檬酸酐和 1 份红色三氧化二铁悬浮于 67 份水中，以制备喷洒液体（浓度：15%重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 89 份甘露糖，将前述的喷洒液体以 10 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃空气下干燥 5 分钟，然后再与 1 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 120mg/片的速率对混合的粉末进行制粒，得到原始硬度约 1kp 的片剂。将它们在 25℃和 75%的相对湿度下保存 18 小时，然后在 30℃和相对湿度 40%下保存 4 小时，得到口服崩解片剂。

### 实施例 3

除了柠檬酸酐的加入量为 0.2 份外，其它按照实施例 2 的制备方法进行，得到口服崩解片剂。

### 实施例 4

除了柠檬酸酐的加入量为 0.5 份外，其它按照实施例 2 的制备方法进行，得到口服崩解片剂。

### 实施例 5

|        |          |
|--------|----------|
| 盐酸拉莫司琼 | 0.0008 份 |
| 甘露糖醇   | 89 份     |
| 抗坏血酸   | 0.2 份    |
| 麦芽糖    | 10 份     |

黄色三氧化二铁 1 份

硬脂酸镁 1 份

使用磁性搅拌器搅拌下将麦芽糖（10 份），0.0008 份盐酸拉莫司琼，0.2 份抗坏血酸和 1 份红色三氧化二铁悬浮于 67 份水中，以制备喷洒液体（浓度：15% 重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 89 份甘露糖，将前述的喷洒液体以 10 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃ 空气下干燥 5 分钟，然后再与 1 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 120mg/片的速率对混合的粉末进行制粒，得到原始硬度约 1kp 的片剂。将它们在 25℃ 和 75% 的相对湿度下保存 18 小时，然后在 30℃ 和相对湿度 40% 下保存 4 小时，得到口服崩解片剂。

#### 实施例 6

除了抗坏血酸的加入量为 0.5 份外，其它按照实施例 5 的制备方法进行，得到口服崩解片剂。

#### 实施例 7

盐酸拉莫司琼 0.0008 份

甘露糖醇 88 份

麦芽糖 10 份

黄色三氧化二铁 1 份

柠檬酸酐 0.2 份

硬脂酸镁 1 份

使用磁性搅拌器搅拌下将麦芽糖（10 份），0.0008 份盐酸拉莫司琼，1 份黄色三氧化二铁和 0.2 份柠檬酸酐悬浮于 67 份水中，以制备喷洒液体（浓度：15% 重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 88 份甘露糖，将前述的喷洒液体在 50℃ 的摄入空气下，以 10 克/分钟的喷洒速率和 15 秒/15 秒/10 秒的喷洒/干燥/振摇的循环进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃ 空气下干燥 5 分钟，然后再与 1 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 120mg/片的速率对混合的粉末进行制粒，得到原始硬度约



1kp 的片剂。将它们在 25°C 和 75%的相对湿度下保存 18 小时，然后在 30°C 和相对湿度 40%下保存 4 小时，得到口服崩解片剂。

#### 实施例 8

|            |        |
|------------|--------|
| 盐酸拉莫司琼     | 0.01 份 |
| Avicel     | 86 份   |
| 低取代的羟丙基纤维素 | 10 份   |
| 柠檬酸水合物     | 0.5 份  |
| 羟丙基纤维素     | 3 份    |
| 硬脂酸镁       | 0.5 份  |

使用磁性搅拌器搅拌下将羟丙基纤维素（3 份），0.5 份柠檬酸水合物和 0.01 份盐酸拉莫司琼溶于 27 份水中，以制备喷洒液体（羟丙基纤维素的浓度：10%重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 86 份 Avicel 和 10 份低取代的羟丙基纤维素，将前述的喷洒液体以 100 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40°C 空气下干燥 5 分钟，然后再与 0.5 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 100mg/片的速率对混合的粉末进行制粒得到片剂。

#### 实施例 9

|             |       |
|-------------|-------|
| 盐酸拉莫司琼      | 0.1 份 |
| 乳糖          | 77 份  |
| 玉米淀粉        | 19 份  |
| 羧甲基纤维素（CMC） | 5 份   |
| 羟丙基纤维素      | 3 份   |
| 硬脂酸镁        | 0.3 份 |

使用磁性搅拌器搅拌下将羟丙基纤维素（3 份）和 0.1 份盐酸拉莫司琼溶于 35 份水中，以制备喷洒液体（羟丙基纤维素的浓度：8%重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 77 份乳糖、19 份玉米淀粉和 5 份 CMC，将前述的喷洒液体以 10 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进

行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃空气下干燥 5 分钟，然后再与 0.3 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 120mg/片的速率对混合的粉末进行制粒得到片剂。

#### 实施例 10

|        |          |
|--------|----------|
| 盐酸拉莫司琼 | 0.0008 份 |
| 甘露糖醇   | 89 份     |
| 没食子酸丙酯 | 5 份      |
| 麦芽糖    | 10 份     |
| 硬脂酸镁   | 1 份      |

使用磁性搅拌器搅拌下将麦芽糖（10 份），0.0008 份盐酸拉莫司琼和 5 份没食子酸丙酯溶于 67 份水中，以制备喷洒液体（浓度：15%重量）。此后，在流化床制粒器（产品名：FLOW COATER，由 Freund 公司制造）中加入 89 份甘露糖醇，将前述的喷洒液体以 100 克/分钟的喷洒速率进行喷洒以进行流化制粒。制粒后，颗粒化的材料在通入的 40℃空气下干燥 5 分钟，然后再与 1 份硬脂酸镁混合。用旋转制片机以 120mg/片的速率对混合的粉末进行制粒得到片剂。

#### （稳定性评估）

试验实施例 1：在各种贮存条件下评估盐酸拉莫司琼的稳定性：

试验方法：

这样评估本发明制剂的稳定性：将本发明制剂贮存在各种条件下（在 25℃和 75%相对湿度（RH）的开口瓶中，在 40℃和 75%相对湿度的开口瓶中，在 25℃和 60%相对湿度的密封瓶中，在 40℃和 75%相对湿度的密封瓶中，或在用 1000Lux 的冷白色荧光灯激发下），在经过一段固定的时间后，计算相对于 5℃下准本发明制剂的量值（quantitative value），各种条件下贮存产品的量值。用液相色谱层析测定各个量。

#### 结果和考虑事项

对于不含具有羰基的特定化合物的 0.02% 盐酸拉莫司琼粉末和含有具有羰基的特定化合物（如柠檬酸酐）的 0.02% 盐酸拉莫司琼粉末来说，评估盐

酸拉莫司琼在每个制剂中的稳定性。所得的结果如表 1 所示。

表 1

| 贮存条件和贮存时间                 | 量值 (%)  |       |
|---------------------------|---------|-------|
|                           | 对比实施例 1 | 实施例 1 |
| 25°C 和 75%RH 的开口瓶中放置 2 个月 | 86      | 98    |
| 40°C 和 75%RH 的开口瓶中放置 2 个月 | 64      | 95    |
| 40°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 2 个月 | 75      | 97    |

在对比实施例 1 的不含具有羰基的特定化合物的 0.02 盐酸拉莫司琼粉末中得到较低的量值。相反的是，实施例 1 的含有酒石酸的粉末中，与 5°C 下贮存的产品比较，其量值没有明显改变。从这些结果中可见，向盐酸拉莫司琼中加入酒石酸能明显改善盐酸拉莫司琼对温度/湿度的稳定性效应。

顺便提及的是，若对比实施例 1 中放入干燥剂，将粉末在相同的条件下贮存，没有发现量值有明显的改变。在高含量的拉莫司琼制剂中，在市售的产品中会考虑用干燥剂的对策，但通过包含具有羰基的特定化合物可能给制剂本身带来相似的稳定性。

随后，对于不含具有羰基的特定化合物的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂和含有羰基的特定化合物（如抗坏血酸或柠檬酸酐）的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂评估其在温度/湿度条件下盐酸拉莫司琼的稳定性。所得的结果如表 2 所示。

表 2

| 贮存条件和贮存时间                 | 量值 (%)  |       |       |       |       |       |
|---------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                           | 对比实施例 2 | 实施例 2 | 实施例 3 | 实施例 4 | 实施例 5 | 实施例 6 |
| 40°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 1 个月 | 33      | 96    | 97    | 97    | 54    | 62    |

在对比实施例 2 的不含有条件的特定化合物的盐酸拉莫司琼片剂中，由于其盐酸拉莫司琼的含量相对于对比实施例 1 的小，得到的量值有很大降低。相反的是，在实施例 2, 3, 4 的具有少量盐酸拉莫司琼的含柠檬酸酐的片剂中，与 5°C 下贮存产品比较，其量值没有明显改变。在实施例 5, 6 的含抗坏血酸的片剂中，与对比实施例 2 相比，其盐酸拉莫司琼对温度/湿度的效应后改善。从这些结果中可见，向盐酸拉莫司琼中加入抗坏血酸或柠檬酸酐可以

对盐酸拉莫司琼抗温度/湿度有稳定化作用，柠檬酸酐的稳定化作用大于抗坏血酸的。

从表 1 和表 2 中也可发现，不论制剂中拉莫司琼的含量是多少，具有羰基的特定化合物都对制剂有稳定化作用。

对于不含具有羰基的特定化合物和红色三氧化二铁或黄色三氧化二铁的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂和含有具有羰基的特定化合物（如柠檬酸酐）和红色三氧化二铁或黄色三氧化二铁的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂来说，评估在温度/湿度下每个制剂中盐酸拉莫司琼的稳定性。结果如表 3 所示。

表 3

| 贮存条件和贮存时间                | 量值 (%)  |       |       |
|--------------------------|---------|-------|-------|
|                          | 对比实施例 2 | 实施例 3 | 实施例 7 |
| 25°C和 75%RH 的开口瓶中放置 1 个月 | 68      | 101   | 99    |
| 40°C和 75%RH 的开口瓶中放置 1 个月 | 33      | 97    | 98    |
| 用 1000Lux 照射 1 个月        | 0       | 93    | 94    |

首先，针对温度/湿度，对比实施例 2 的不含具有羰基的特定化合物的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂中得到了降低的量值。相反的是，实施例 3 和 7 的含柠檬酸酐的片剂中，与 5°C 下贮存的产品相比，没有发生明显的量值改变。接着，针对光，对比实施例 2 的不含黄色三氧化二铁的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂中不再存在盐酸拉莫司琼。相反的是，在实施例 3 的含有红色三氧化二铁的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂和实施例 7 中含有黄色三氧化二铁的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂与 5°C 下贮存的产品相比其量值没有明显改变。从这些结果中可见，向盐酸拉莫司琼中加入柠檬酸酐和红色三氧化二铁或黄色三氧化二铁可以发现对盐酸拉莫司琼在温度/湿度和光下有稳定化作用。

针对含有具有羰基的特定化合物的 10 微克盐酸拉莫司琼片剂，评估本发明制剂中盐酸拉莫司琼在温度/湿度条件下的稳定性。结果如表 4 所示。

表 4

| 贮存条件和贮存时间                 | 量值 (%) |
|---------------------------|--------|
|                           | 实施例 8  |
| 25°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 6 个月 | 100    |
| 40°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 6 个月 | 99     |

在实施例 8 的含有柠檬酸水合物的片剂中，与 5°C 下贮存的产品相比，该片剂的量值没有明显改变。从这些结果中可见，向盐酸拉莫司琼中加入柠檬酸水合物代替柠檬酸酐，发现盐酸拉莫司琼对温度/湿度的稳定化作用明显改善。

针对含有具有羰基的特定化合物的 100 微克盐酸拉莫司琼片剂，在温度/湿度条件下评估本发明该制剂中盐酸拉莫司琼的稳定性。结果如表 5 所示。

表 5

| 贮存条件和贮存时间                 | 量值 (%) |
|---------------------------|--------|
|                           | 实施例 8  |
| 25°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 4 个月 | 100    |
| 40°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 4 个月 | 99     |

在实施例 9 的含 CMC 的片剂中，与 5°C 的贮存产品相比没有发现明显的量值改变。从这些结果中可见，向盐酸拉莫司琼中加入 CMC 代替柠檬酸酐或柠檬酸水合物也可对盐酸拉莫司琼抗温度/湿度有稳定化作用。

针对含有没食子酸丙酯的 1 微克盐酸拉莫司琼，在温度/湿度条件下评估本发明制剂中的盐酸拉莫司琼的稳定性。结果如表 6 所示。

表 6

| 贮存条件和贮存时间                 | 量值 (%)  |        |
|---------------------------|---------|--------|
|                           | 对比实施例 2 | 实施例 10 |
| 40°C 和 75%RH 的密封瓶中放置 1 个月 | 33      | 87     |

在实施例 10 的含有没食子酸丙酯的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂中，与对比实施例 2 的不含有具有羰基的特定化合物的 1 微克盐酸拉莫司琼片剂的量值相比，前者具有稳定化作用。

(效果评估)

试验实施例 2：对患有腹泻为主的刺激性肠道综合症的病人进行的临床试验：

在下列条件下，用患有腹泻为主的刺激性肠道综合症（IBS）的男性和女性病人作为对象进行临床试验。

对象：患有根据 Rome II 诊断标准（D. A. Drossman 等，第 351—432 页，Degnon Associates, McLean, 2000）的腹泻为主的 IBS 病人。

病例数：418 例

临床样品和给药方法：口服安慰剂和盐酸拉莫司琼达 12 周，每天 0.005mg 或 0.01mg 一次。

试验时间：观察一周，治疗 12 周。

观察项目：

#### 1. 主要的评估项目

（1）对 IBS 综合症的一般改善作用（由对象评价）

过渡到治疗阶段后，给予临床样品的开始那天被定义为第一天。每周评估由临床样品对 IBS 症状的改善，考虑对象的所有 IBS 症状，与他们观察期间的状态进行比较，该评估记录在病人日记中。顺便一提的是，对于 IBS 症状的一般改善作用的评分如下。

0=症状消失

1=明显改善

2=稍有改善

3=没有改变

4=更坏

将在 4 周中分数为 0 或 1 的达两周或更多的作为月回应者，对于 0.005mg 和 0.01mg 的安慰剂和盐酸拉莫司琼的每组分别计算每个月的月回应者比率。

#### 2. 辅助评估项目

（1）胃痛和腹部不适的改善作用（由对象评估）

（1）对 IBS 综合症的一般改善作用（由对象评价）

过渡到治疗阶段后，给予临床样品的开始那天被定义为第一天。每周参照其在观察期间的状态评估由临床样品对胃痛和腹部不适的改善作用，该评

估记录在病人日记中。顺便一提的是，对于胃痛和腹部不适的改善作用的评分如下。

- 0=症状消失
- 1=明显改善
- 2=稍有改善
- 3=没有改变
- 4=更坏

(2) 对于肠蠕动的改善作用（由对象评估）

过渡到治疗阶段后，给予临床样品的开始那天被定义为第一天。每周与其在观察期间的状态评估由临床样品对肠蠕动的改善作用，该评估记录在病人日记中。顺便一提的是，对于肠蠕动的改善作用的评分如下。

- 0=得到几乎正常的状态
- 1=明显改善
- 2=稍有改善
- 3=没有改变
- 4=更坏

(3) 胃痛和腹部不适的严重程度

在临床试验期间（观察期和治疗期），对象每天评估胃痛和腹部不适的严重程度并写入病人日记。胃痛和腹部不适的严重程度如下评级：

- 0=没有注意到
- 1=弱
- 2=中等
- 3=强
- 4=极强

(4) 粪便形状（性质）

在临床试验阶段，对象在病人日记里用 Bristol 的粪便等级每天写下粪便的形状（性质）。当他天有多次通便时或在一次通便中有不同的粪便形状（性质），只记录在该天最后代表性的（或对象认为最麻烦的）那个形状（性质）。

#### (5) 通便的次数

在临床试验期间，对象在病人日记中写下每天的通便次数。

#### (6) 通便时的压力感觉

在临床试验期间，对象在其病人日记中记录每天通便时是否有压力感觉。

#### (7) 残留粪便的感觉

在临床试验期间，对象在其病人日记中写下是否每天有残留粪便的感觉。

针对(1) - (3)的辅助性评估项目，它们也可与主要评估项目一样计算出月回应者的比率。

#### 结果：

对于在IBS症状的一般改善作用中的最终月回应者数据：安慰组是26.9%。另一方面，在0.005mg和0.01mg盐酸拉莫司琼中，月回应者比率各自为42.6%和43.0%，比安慰剂的月回应者比率高15%。0.005mg和0.01mg组对安慰剂组的p值各自为0.0273和0.0264。对于胃痛和腹部不适的改善作用和排便状态的改善作用的最终月回应者比率，0.005mg和0.01mg的盐酸拉莫司琼也比安慰剂组的好，其程度超过10%。

从上可见，0.005mg和0.01mg的盐酸拉莫司琼对患有腹泻为主的刺激性肠道综合症的病人有治疗作用得到了确认。

#### 实用性

本发明的口服固体药物组合物提供了一种在温度/湿度条件下，尤其是活性含量低的情况下也稳定的拉莫司琼或其药学上可接受的盐的稳定制剂。

本发明也提供了对腹泻为主的刺激性肠道综合症有临床效果和有效治疗作用的治疗剂，或提供了改善刺激性肠道综合症的腹泻症状的药剂。