



(21) 申請案號：106134584 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 06 日

(51) Int. Cl. : *A61K9/16 (2006.01)* *A61K9/30 (2006.01)*  
*A61K9/48 (2006.01)* *A61K31/5578(2006.01)*  
*A61K31/5585(2006.01)* *A61K47/34 (2017.01)*

(30) 優先權：2016/10/06 美國 62/405,131

(71) 申請人：瑞士商蘇坎波公司 (瑞士) SUCAMPO AG (CH)  
 瑞士

(72) 發明人：蒂瓦里 狄帕克 TIWARI, DEEPAK (US)；平田隆 HIRATA, RYU (JP)；原田康  
 弘 HARADA, YASUHIRO (JP)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：2 共 53 頁

## (54) 名稱

用於藥學用途之多層珠粒

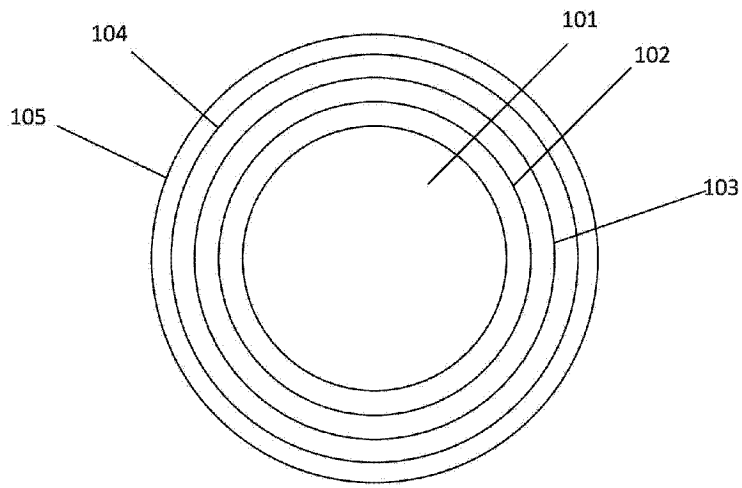
MULTILAYER BEADS FOR PHARMACEUTICAL USE

## (57) 摘要

揭示了用於藥學用途之具有一聚合物包藥層的多層珠粒。所揭示用於藥學用途之多層珠粒具有 (a) 一核心顆粒；(b) 一任擇的屏障層，其塗覆在該核心顆粒的表面上；(c) 一聚合物包藥層，其塗覆在該核心或該屏障層的表面上；(d) 一任擇的密封層，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上；以及 (e) 任擇地一或多個外層，其在該聚合物包藥層或該密封層的外面。該聚合物包藥層基本上由下列構成：(i) 一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和 13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及 (ii) 一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。該聚合物包藥層可為該藥在該聚合物中的固體分散物。亦揭示了包含複數個多層珠粒和一藥學上可接受的賦形劑的藥學組成物以及治療腸胃病的方法。

Multilayer beads for pharmaceutical use having a drug-in-polymer layer are disclosed. The disclosed multilayer beads for pharmaceutical use have (a) a core particle; (b) an optional barrier layer coated on the surface of the core particle; (c) a drug-in-polymer layer coated on the surface of the core or the barrier layer, (d) an optional sealant layer coated on the surface of the drug-in-polymer layer; and (e) optionally one or more outer layers external to the drug-in-polymer layer or the sealant layer. The drug-in-polymer layer consists essentially of (i) a drug selected from the group consisting of a 15-keto prostaglandin drug, a 13,14-dihydro prostaglandin drug, and a 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin drug; and (ii) a polymer selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinylacetate copolymer or a mixture thereof. The drug-in-polymer layer may be solid dispersion of the drug in the polymer. Pharmaceutical compositions comprising a plurality of multilayer beads and a pharmaceutically acceptable excipient and methods of treating a gastrointestinal disorder are also disclosed.

指定代表圖：



符號簡單說明：

101 . . . 核心顆粒

102 . . . 屏障層

103 . . . 聚合物包藥層

104 . . . 密封層

105 . . . 外層

【圖 1】

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於藥學用途之多層珠粒

### 【英文發明名稱】

MULTILAYER BEADS FOR PHARMACEUTICAL  
USE

### 【技術領域】

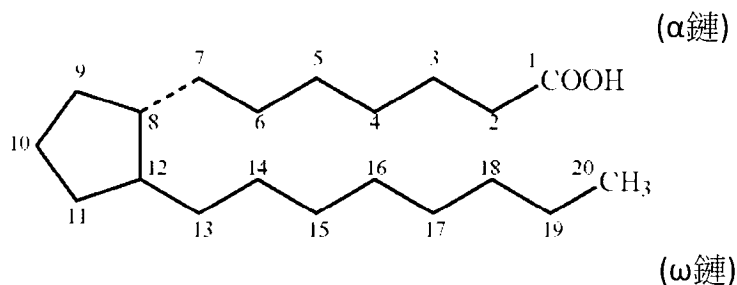
#### 【0001】發明領域

本發明係有關於多層珠粒、其製備方法、以及其藥學用途。更尤其，本發明關於具有一聚合物包藥層 (drug-in-polymer layer) 的多層珠粒，其中該藥為15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、或13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥且該聚合物為聚乙烯吡咯烷酮、乙基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物且用於治療腸胃病。

### 【先前技術】

#### 【0002】發明背景

脂肪酸衍生物存在於人類和其他哺乳動物的組織或器官中，並展現廣泛範圍的生理活性。前列腺素是一種脂肪酸衍生物，具有式(A)所示的前列腺酸架構：



【0003】一些合成的前列腺素(PG)類似物具有經修飾的前列腺酸架構和各式化學修飾。此類類似物的主要結構係根據五員環部分分類為PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs和PGJs，而且彼等可藉由 $\omega$ 鏈上不飽和鍵的數目和位置進一步分類為亞型。

【0004】PGE<sub>1</sub>衍生物係用於治療腸胃病。舉例來說，15-酮基-16-鹵素前列腺素化合物可用作為瀉藥(美國專利號5,317,032)。魯比前列酮(Lubiprostone)一亦習知為13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE<sub>1</sub>—是用來治療下列病況的阿米西婭(Amitiza®)藥品的活性藥學成分(“API”或「藥物」)，例如成人的慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘與腸燥症。魯比前列酮活化第2型氯離子通道(CIC-2)並增加從漿膜到胃腸道黏膜側的富氯離子液體分泌。

【0005】一般來說，前列腺素不溶於水且在水的存在下變得明顯不穩定。再者，前列腺素本身或者在大多數固體或溶劑的存在下是不穩定的。為了解決這樣的挑戰，描述了包含15-酮基-16-二氟前列腺素化合物與諸如甘油酯之溶劑的囊封調配物，其可維持該化合物的穩定性(美國專利號6,583,174)。阿米西婭是在具高儲存穩定性的軟質明膠膠囊中以鏈脂肪酸三甘油酯(MCTs)配製，如美國專利號8,026,393所述。

【0006】一些患者群體，舉例來說，兒童或老年無法吞服膠囊或錠劑。這可能使治療的可能性複雜化、減少或

甚至消除。有必要開發允許前列腺素容易地被投藥並適於此類患者群體的新穎調配物。本發明係解決該需求。

## 【發明內容】

### 【0007】發明概要

本發明關於用於藥學用途之多層珠粒，其具有一聚合物包藥層，其中該藥為15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、或13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥且該聚合物為聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。更廣泛地，本發明可適用至用作藥的脂肪酸衍生物並以美國專利號8,026,393的式I描述，其內容明確地以參照方式併入。本發明亦關於藥學組成物，該組成物含有複數個該多層珠粒並用於治療腸胃病徵，尤其是兒童、長者和吞嚥困難個體的腸胃病徵。

【0008】本發明提供用於藥學用途之多層珠粒，包含：

- (a)一核心顆粒；
  - (b)一任擇的屏障層，其塗覆在該核心顆粒的表面上；
  - (c)一聚合物包藥層，其塗覆在該核心顆粒的表面上，或當該屏障層存在時，其塗覆在該屏障層的表面上，
- 其中該聚合物包藥層基本上由下列構成：

(i)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及

(ii)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷

酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物；  
(d)一任擇的密封層，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上；  
以及  
(e)任擇地，一或多個外層，其在該聚合物包藥層的外面，  
或當該密封層存在時，其在該密封層的外面。

**【0009】** 本發明提供藥學組成物，該組成物包含複數個多層珠粒和一藥學上可接受的賦形劑。該複數個多層珠粒合併起來代表該藥的治療有效量並可為該藥的單位藥量。此類藥學組成物通常以固體口服劑型形式存在。

**【0010】** 本發明亦關於治療腸胃病症的方法，該方法包含將治療有效量的在根據本發明之藥學組成物內的多層珠粒口服投予至對其有需求的患者的步驟。

**【0011】** 本發明的另一具體例關於藥在聚合物中的固體調配物或固體分散物，該等基本上由下列構成(a)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及(b)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。

### **【圖式簡單說明】**

**【0012】** 圖1繪示本發明之多層珠粒。

**【0013】** 圖2繪示實施例10所說明的溶出曲線。

### **【實施方式】**

**【0014】** 發明說明

本發明關於用於藥學用途之多層珠粒，其具有一聚合

物包藥層，其中該藥為15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、或13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥且該聚合物為聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。更廣泛地，本發明可適用至用作藥的脂肪酸衍生物並以美國專利號8,026,393的式I描述，其內容明確地以參照方式併入。本發明係基於發現此類珠粒與藥的調配物係出乎意料地穩定該藥並阻止其遷移到該聚合物包藥層以外。本發明亦關於藥學組成物，該組成物含有複數個該多層珠粒並用於治療腸胃病，尤其是兒童和長者的腸胃病。

【0015】本領域已知15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥與13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥係有效於治療腸胃病。該等藥，為脂肪酸的衍生物，係說明於已公開的PCT申請案WO 2016/067620與美國專利6,414,016；其揭示內容係以參照方式併入本案。該等藥的代表例子包括但不限於：

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(魯比前列酮)；

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(考前列酮(cobiprostone))；

(+)-異丙基(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸酯(異丙基烏諾前

列酮(isopropyl unoprostone))；

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸；

(-)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環戊基]庚酸；以及

(E)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環戊基]庚-2-烯酸。

本發明提供15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥的新穎調配物。15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥包括該藥本身、該藥的藥學上可接受的鹽、或該藥的代謝物或前驅藥、還有該藥的異構物(包括互變異構物)及異構物的混合物。較佳地，該藥為魯比前列酮並包括其藥學上可接受的鹽、異構物、代謝物或前驅藥。舉例來說，15-羥基魯比前列酮是魯比前列酮的代謝物，說明於美國專利號6,956,056。魯比前列酮的醯胺前驅藥係說明於美國專利號7,064,148。

**【0016】** 本發明關於用於藥學用途之多層珠粒，其含有15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、或13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥作為活性藥學成分(API)。圖1繪示本發明之多層珠粒。在本發明之多層珠粒中，有著：

- (a)一核心顆粒[101]；
- (b)一任擇的屏障層[102]，其塗覆在該核心顆粒的表面上；
- (c)一聚合物包藥層[103]，其塗覆在該核心顆粒的表面

上，或當該屏障層存在時，其塗覆在該屏障層的表面上，其中該聚合物包藥層基本上由下列構成：

(i)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及

(ii)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物；

(d)一任擇的密封層[104]，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上；以及

(e)任擇地，一或多個外層[105]，其在該聚合物包藥層的外面，或當該密封層存在時，其在該密封層的外面。

熟習此藝者可調整此類層的數目和組成，舉例來說，以修飾該珠粒的釋放和穩定性曲線並掩蓋其味道。然而，本案例示的外部層是較佳的。

**【0017】** 多層珠粒通常具有直徑或沿著其最長軸為約2000至約3000微米的最大尺寸。舉例來說，最大尺寸為約500至約1000微米或最大尺寸為約700至約950微米。如同核心顆粒，多層珠粒通常為球形或似球形的形狀，但可具有另一形狀，例如，舉例來說，細長的形狀或菱形形狀。當用作兒童藥品時，本發明之多層珠粒的直徑或最長軸應該符合USFDA對於投予兒童或作為撒藥調配物的尺寸要求。舉例來說，目標珠粒尺寸係至多2.5 mm，在該尺寸上不超過百分之10的變化，最大尺寸為2.8 mm。參閱USFDA Guidance for Industry, “Size of Beads in Drug Products

Labeled for Sprinkle”, May 2012。存在於本發明之多層珠粒的藥量可介於約0.01  $\mu\text{g}$ 至約0.2  $\mu\text{g}$ 、自約0.02  $\mu\text{g}$ 至約0.1  $\mu\text{g}$ 、或自約0.04  $\mu\text{g}$ 至約0.08  $\mu\text{g}$ 的範圍，儘管各個珠粒內的份量可適應治療上所欲的藥量和存在於特定藥物組成物中的珠粒數量。

**【0018】** 該核心顆粒[101]可為藥學領域用來製作珠狀調配物的任何核心顆粒。一般使用球形或似球形顆粒，但核心顆粒可為本發明之多層珠粒其餘層可塗覆的任何形狀。核心顆粒可具有介於約100-1,500  $\mu\text{m}$ 、約200-700  $\mu\text{m}$ 或約350-500  $\mu\text{m}$ 的範圍的直徑或最長軸。可用於本發明之多層珠粒的例示核心顆粒為微晶纖維素顆粒、二氧化矽顆粒與糖顆粒。具有球形和一系列直徑的微晶纖維素顆粒係以Cellets®商品名販售。Cellets® 100為球形微晶纖維素球體，具有介於100-200  $\mu\text{m}$ 的範圍的顆粒尺寸，Cellets® 350為球形微晶纖維素球體，具有介於350-500  $\mu\text{m}$ 的範圍的顆粒尺寸，Cellets® 500為球形微晶纖維素球體，具有介於500-710  $\mu\text{m}$ 的範圍的顆粒尺寸以及Cellets® 1000為球形微晶纖維素球體，具有介於1000-1400  $\mu\text{m}$ 的範圍的顆粒尺寸。

**【0019】** 在本發明之多層珠粒中，一任擇的屏障層[102]可塗覆在該核心顆粒的表面上。此屏障層的目的是使該聚合物包藥層[103]和核心顆粒[101]分開，並縮小或防止該藥和該核心的接觸。如下文實施例1a所示，該藥和該核心顆粒[101]的接觸可能導致該藥降解並喪失該藥學調

配物的功效。屏障層通常是聚合層。可使用執行所欲屏障層功能的任何藥學上可接受的聚合物。較佳地，該聚合物為聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA或其等之混合物。市面上可購得各種標準化的PVP與PVP-VA，舉例來說，BASF所製造的Kollidon® 17PF與Kollidon® VA。任何市購、藥學上可接受的PVP或PVP-VA或其組合可用於該聚合物介質。

**【0020】** 身為本發明之多層珠粒中的APIs的15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、或13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥係位於該聚合物包藥層[103]。根據本發明的聚合物包藥層基本上由下列構成：(i)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及(ii)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。在一聚合物包藥層[103]中，該藥可以無定形固體或晶質固體存在，或該藥可以分子方式溶解在該固體賦形劑介質中。該藥係以藥對聚合物的相對份量為介於每0.2份聚合物1份藥至高達每200份聚合物、每400份聚合物、每500份聚合物、每1,000份聚合物、和每10,000份聚合物約1份藥的範圍存在於該聚合物包藥層。

**【0021】** 該聚合物包藥層[103]可為該藥與聚合物的簡單混摻物或該藥在該聚合物中的固體分散物。固體分散物為具有至少兩個組分的固體組成物，其中一個組分係分

散在另一個組分構成的介質中。舉例來說，該藥係以固體分散在聚合介質中。本案所用的固體分散物亦包括固體溶液，其中一個組分以分子方式溶解在另一個組分構成的固體介質中。舉例來說，該藥以分子方式溶解在該賦形劑介質中。

**【0022】** 該聚合物包藥層[103]基本上由該藥與該聚合物構成。該層可以一像是本發明之多層珠粒的其餘層—含有加工助劑或賦形劑，例如下文所討論者。該聚合物包藥層[103]不應含有會讓該藥在該層內游移，使得該藥可能從多層珠粒的其餘層浸出或者降解的組分。此類聚合物包藥混合物並不含有可能影響該藥在該聚合物包藥層的穩定性的賦形劑，俾使該藥保留療效。已發現聚合物包藥層與本發明之多層珠粒甚至在應力穩定性測試條件下尤其穩定。在暴露至55 °C儲存條件下10天，本發明之多層珠粒保留該藥至少75-80%的藥學功效或效力。於是，本發明之多層珠粒維持適用於投予患者的狀態或條件，並且在治療上有效而不會潛在地干擾惡化產物。

**【0023】** 在本發明之多層珠粒中，一任擇的密封層[104]可塗覆在該聚合物包藥層[103]的表面上。與屏障層[102]相似，當該密封層存在時，此密封層的目的是使該聚合物包藥層[103]和(多個)外層[105]分開，並縮小或防止該藥從該多層珠粒浸出。如下文實施例1所示，該藥和外層聚合物的接觸可能導致該藥降解並喪失藥學調配物的功效。密封層通常是聚合層。可使用執行所欲密封層功能的

任何藥學上可接受的聚合物。例示聚合物為聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)或其等之混合物。市面上可購得各種標準化的PVP與PVP-VA，舉例來說，BASF所製造的Kollidon® 17PF與Kollidon® VA。任何市購、藥學上可接受的PVP或PVP-VA或其組合可用於該聚合物介質。

**【0024】** 在本發明之多層珠粒中，相同的聚合物可構成該屏障層[102]、該聚合物包藥層[103]與密封層[104]，當該等存在時。在此類多層珠粒中，在所有三個該等層中的聚合物可為聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。實際上，屏障層[102]與密封層[104]把使用相同的聚合物或聚合物混合物的聚合物包藥層[103]夾在中間。假使其他層併入本發明之多層珠粒，可維持屏障層[102]/聚合物包藥層[103]/密封層[104]的此組合，以達到該等層的目的以及該多層珠粒的穩定性。

**【0025】** 本發明之多層珠粒亦可任擇地含有一或多個外層[105]，以修飾其釋放及/或氣味性質、減少水與氧滲透、及/或提供機械性給該顆粒以承受斷裂或切削。此類塗覆物是本領域習知的。舉例來說，可使用掩蔽氣味或防止在pH中性溶解但允許在酸性環境中迅速溶解的塗覆物，以防止多層珠粒的溶解或崩解，直到其作為藥學組成物的一部分投予之後到達胃部環境。此類聚合物，舉例來說，在介於6至8的範圍的pH係不可溶而在介於1至5的範圍的pH可溶，或在介於5至8的範圍的pH係不可溶而在介

於1至4的範圍的pH可溶。市面上可購得以甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯系統為基底的廣泛範圍的共聚物系統，例如Evonik所銷售的EUDRAGIT®聚合物。在本發明之多層珠粒中，該外層包含了包含甲基丙烯酸丁酯的共聚物。較佳地，EUDRAGIT® E100—胺基乙基甲基丙烯酸二甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物—係用作該外層。

【0026】如上文所討論，多層珠粒的該等層可含有供易於塗覆的添加劑，其係選自本領域習知的藥學上可接受的賦形劑。舉例來說，該等層中的一或多層可含有塑化劑與潤滑劑，例如PEGs與聚乙二醇。塑化劑包括，舉例來說，甘油、乙醯基檸檬酸三丁酯、聚乙二醇、乙醯基檸檬酸三乙酯、聚乙二醇單甲醚、蓖麻油丙二醇、二乙醯基化單甘油酯、山梨醇去水山梨醇溶液、癸二酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、甘油三乙酸酯、檸檬酸三丁酯和檸檬酸三乙酯。再者，各層可撒上防靜電劑或靜電消除劑，例如滑石與二氧化矽。此類材料係以本領域習知的方式與份量使用，因為彼等不會實質上干擾該藥與多層珠粒的穩定性，而且較佳地改善該藥的穩定性並防止其遷移到該聚合物包藥層以外。

【0027】在較佳具體例中，在本發明之多層珠粒中，有著：

(a)一核心顆粒[101]；

(b)一屏障層[102]，其塗覆在該核心顆粒的表面上；

(c)一聚合物包藥層[103]，其塗覆在該核心顆粒的表面上，或當該屏障層存在時，其塗覆在該屏障層的表面上，其中該聚合物包藥層基本上由下列構成：

(i)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及

(ii)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物；

(d)一密封層[104]，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上；以及

(e)一或多個外層[105]，其在該聚合物包藥層的外面，或當該密封層存在時，其在該密封層的外面。

此具體例可包括上文所討論的本發明之多層珠粒的各式其他態樣。該藥可為魯比前列酮(或其藥學上可接受的鹽、異構物、代謝物或前驅藥)。

**【0028】** 本發明之多層珠粒係使用本領域習知的塗覆技術，例如流化床塗覆裝置以該等指定層依序地塗覆該核心顆粒來製備。各層可以其組分的溶液或分散液依序地施用，隨後乾燥，以在施用下一個塗覆物之前去除溶劑。個別的層係使用溶劑噴塗。用於噴塗的例示溶劑為丙酮。該噴塗係在不超過30°C的溫度下進行。該塗層係在不超過45°C的溫度下乾燥。

**【0029】** 本發明亦關於藥學組成物，其包含根據本發明的複數個多層珠粒和一藥學上可接受的賦形劑。本發明

之藥學組成物可為口服劑型或是可被開啟並投予珠粒的多層珠粒包裝。在本發明之藥學組成物中，該複數個多層珠粒可含在膠囊、藥囊(sachet)或藥袋(pouch)內。

**【0030】** 本發明亦關於藥在聚合物中的固體調配物。藥在聚合物中的該固體調配物可為該藥與聚合物的簡單混摻物或該藥在該聚合物中的固體分散物。根據本發明的藥在聚合物中的固體調配物為基本上由下列構成的固體分散物：(a)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及(b)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。根據本發明的藥在聚合物中的另一固體調配物為基本上由下列構成的混摻物：(a)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及(b)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。

**【0031】** 根據本發明的藥在聚合物中的固體調配物可呈顆粒形式且基本上由下列構成：(a)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及(b)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。熟習此藝者將能夠視投藥模式、含有該固體調配物的藥學調配物、和製

作參數而定選擇適當顆粒尺寸。作為上限，該顆粒本身可大到大約錠劑的尺寸。

**【0032】** 本發明亦關於藥學組成物，其含有藥在聚合物中的固體調配物合併有藥學上可接受的賦形劑。在此類藥學調配物中，藥在聚合物中的固體調配物可呈顆粒形式，基本上由下列構成：**(a)**一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及**(b)**一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。藥在聚合物中的該固體調配物可形成多層珠粒的核心或單一劑型，兩者皆帶有上文討論的該等層的一或多層。該藥學組成物可含有複數個多層珠粒。

**【0033】** 本發明之藥學組成物可藉由藥學調配領域的習知方法製備，舉例來說，參閱 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)，其內容以參照方式併入。在劑型中，除了珠粒的該聚合物包藥層之外的層、和多層珠粒本身可和至少一藥學上可接受的賦形劑混摻，例如，舉例來說，檸檬酸鈉或磷酸二鈣或**(a)**填充劑或延展劑，例如，舉例來說，澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和矽酸，**(b)**結合劑，例如，舉例來說，纖維素衍生物、澱粉、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、和阿拉伯膠，**(c)**保濕劑，例如，舉例來說，甘油，**(d)**崩解劑，例如，舉例

來說，瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻酸、交聯羧甲基纖維素鈉、複合矽酸鹽、和碳酸鈉，(e)溶液緩凝劑，例如，舉例來說，石蠟，(f)吸收促進劑，例如，舉例來說，四級銨化合物，(g)濕潤劑，例如，舉例來說，鯨蠟醇、和甘油單硬脂酸酯、硬脂酸鎂等等，(h)吸附劑，例如，舉例來說，高嶺土和膨潤土，以及(i)潤滑劑，例如，舉例來說，滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、或其等之混合物。在膠囊、錠劑、和藥丸的情況中，該劑型亦可包含緩衝劑。可接受的賦形劑亦可存在於多層珠粒的毗鄰層之間。舉例來說，賦形劑可存在於外層與密封層之間、密封層與聚合物包藥層之間、聚合物包藥層與屏障層之間、屏障層與核心之間、或其等之組合。

**【0034】** 藥學調配領域習知的藥學上可接受的佐劑亦可用於本發明之藥學組成物。該等包括但不限於防腐劑、潤濕劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、加香劑、乳化劑、和分散劑。藉由包括各種抗細菌劑和抗真菌劑，舉例來說，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等可確保防止微生物的作用。亦可能需要包括等滲劑，舉例來說，糖、氯化鈉等。假使需要，本發明之藥學組成物亦可含有少量的輔助物質，例如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、抗氧化劑等，例如，舉例來說，檸檬酸、去水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羥基甲苯等等。

**【0035】** 本發明之藥學組成物可為含有複數個多層珠粒與其他賦形劑的口服劑型，以允許運輸、儲存與配送。

該劑型可包含珠粒，其呈自由流動形式或呈錠劑形式，例如釋放該多層珠粒的快速崩解錠劑。此類快速崩解錠劑，舉例來說，除了該多層珠粒之外，可包括崩解劑。本發明之藥學組成物亦可為固體劑型，舉例來說，如下文實施例所說明，舉例來說，以魯比前列酮和PVP或PVP-PA一起的固體溶液所製備的錠劑或硬質膠囊。此類固體劑型，舉例來說，可被製成當在37°C與200 rpm的810 ml中性水與90ml 1N HCl中以USP第2型溶出裝置測量時，在30分鐘內釋放至少70%的該劑型所包含之藥量。

【0036】用於口服投藥的固體劑型，例如錠劑，是本領域習知的並可藉由在製藥領域眾所周知的任何方法製備。參閱，舉例來說，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa. (18th ed. 1990)。錠劑可藉由任擇地和一或多個賦形劑壓製或模製來製作。壓製的錠劑可藉由在適宜的機器中壓縮呈自由流動形式，例如粉末或粒子的活性成分，任擇地和賦形劑，例如結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合來製備。模製的錠劑可藉由在適宜的機器中以惰性液體稀釋劑潤濕的粉末化化合物的混合物模製來製作。錠劑可任擇地被包衣或刻痕並可調配成以提供其中活性成分的緩慢或受控釋放。本發明的膠囊劑型可為硬質膠囊，而且一般是由動物衍生的明膠或植物衍生的羥丙基甲基纖維素(HPMC)製成。用於本發明口服劑型的膠囊尺寸可為足夠包含其組分的任意尺寸。舉例來說，膠

囊可為尺寸5、4、3、2、1、0、0E、00、000、13、12、12e1、11、10、7、或Su07。膠囊係使用本領域習知的任何適宜技術來填充。

**【0037】** 在該藥學組成物內的複數個多層珠粒合併起來包含該藥的治療有效量，以投予至對其有需求的患者。該多層珠粒可以給藥包裝(或藉由另一適當的給藥工具，例如量匙來給藥)。存在於本發明之藥學組成物內的複數個多層珠粒的藥量可介於約1  $\mu\text{g}$ 至約75  $\mu\text{g}$ 、自約4  $\mu\text{g}$ 至約50  $\mu\text{g}$ 、或自約8  $\mu\text{g}$ 至約25  $\mu\text{g}$ 的範圍或尤其可為8、12、16或24  $\mu\text{g}$ 。該藥的單位藥量為約1  $\mu\text{g}$ 至約1,500  $\mu\text{g}$ ，例如，舉例來說，約1  $\mu\text{g}$ 至約100  $\mu\text{g}$ ，例如，舉例來說，8  $\mu\text{g}$ 至約72  $\mu\text{g}$ 。本發明之藥學組成物包括單位劑型，舉例來說，8、12、16、24、48或72  $\mu\text{g}$ 魯比前列酮(或其藥學上可接受的鹽、異構物、代謝物或前驅藥)。

**【0038】** 本發明亦關於治療腸胃病症的方法，該方法包含將治療有效量的本發明之藥學組成物內的多層珠粒口服投予至對其有需求的患者的步驟。據此，本發明關於本發明之藥學組成物治療腸胃病症的用途。一個此類腸胃病症是便秘，其他腸胃病症包括但不限於該等與功能失調的第2型氯離子通道有關者，包括下列病症：慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘、與腸躁症所伴隨的便秘。所治療的腸胃病症亦可為炎性腸道疾病，例如，舉例來說，潰瘍性結腸炎或克隆氏症(Crohn's disease)。

**【0039】** 所設想到的是可投予根據本發明的調配物

來治療已批准或各種國家管理機構可能在未來批准投予魯比前列酮的腸胃病。此類適應症包括但不限於：(a)治療成人的慢性特發性便秘(CIC)；(b)治療成人的類阿片引起的便秘(OIC)伴隨慢性、非癌症疼痛；(c)在6到17歲患者中，治療兒童功能性便秘(PFC) (在本申請案提申時，在美國FDA的批准未決)；以及(d)治療 $\geq 18$ 歲婦女的腸躁症所伴隨的便秘(IBS-C)。進一步設想到的是根據本發明的珠粒化調配物在投予至有吞嚥困難或難以吞嚥慣常錠劑或膠囊的個體，尤其是兒童或個體時將會有幫助。吞嚥困難可發生在各種疾病中，舉例來說，例如，脊髓灰質炎後症候群、多發性硬化、肌營養不良、帕金森氏症、多發性肌炎、皮膚炎、食道痙攣和硬皮病。

**【0040】** 「治療(Treatment of)」或「治療腸胃病(treating a gastrointestinal disorder)」包括任何治療控制方式，例如，預防、護理、症狀緩解、症狀減輕和進展停止。該治療可為「長期」，涉及投予本發明之藥學組成物一段長時間，達至少兩週、至少三週、至少一個月、至少兩個月或至少六個月至一年或更久。該藥學組成物可在整個治療期間每天投予或間隔一至幾天以及每天一次或多次。

**【0041】** 「藥的治療有效量」指的是引起對其有需求的患者治療上有益的反應的藥量。該患者通常是人類患者，但亦可包括其他哺乳動物，例如，在獸醫護理下的馬、同伴動物(狗或貓)、牲畜和動物園動物。「治療有效量」

可基於年齡、體重、欲治療患者的狀況、所欲治療效果、投藥途徑、治療期間等來決定。魯比前列酮(或其藥學上可接受的鹽、異構物、代謝物或前驅藥)的例示治療有效量可為，舉例來說，每天一次、兩次或三次4、8、12或24  $\mu\text{g}$ ，或每天一次或兩次48  $\mu\text{g}$ 。

**【0042】** 藥學組成物的治療方法或用途可包括將該藥學調配物之多層珠粒撒入水中或撒在軟質食物上，並使該患者吞服帶有撒著該多層珠粒的該水或軟質食物。這在治療兒童或老年患者的腸胃病徵及治療0-17歲個體及/或患有吞嚥困難的個體時係尤其有用。該多層珠粒亦可撒入水(或另一適當飲料)，其可在吞服前先攪拌或搖晃以形成多層珠粒懸浮液。軟質食物僅需最少或不需咀嚼，並包括但不限於食品，例如，蘋果醬、優格、冰淇淋、乾酪、嬰兒食品、嬰兒配方奶粉等。較佳地，可將複數個多層珠粒撒入水及/或蘋果醬中。本發明之多層珠粒可被製成在暴露至水或軟質食物之後，能夠抵抗該藥釋放達至少約一至十五分鐘。本發明之多層顆粒與藥學組成物於是延遲或防止藥釋放到中性懸浮液載體中以及在到達胃之前釋放到體內。相較於先前的凝膠膠囊調配物，本發明之含有該多層珠粒的藥學組成物使得與噁心和嘔吐相關的不良事件減少。

## **實施例**

### **材料**

**【0043】** 下列材料係用於下文說明的實施例中：

【0044】膠態二氧化矽：Aerosil® R972 Pharma，高純度、無定形、無水、疏水膠態二氧化矽賦形劑，可從Evonik Industries取得。

【0045】微晶纖維素顆粒(MCC球體)：Cellets® 350球形微晶纖維素球體，具有介於350-500 µm範圍內的顆粒尺寸，可從Glatt Pharmaceutical Services取得。

【0046】癸二酸二丁酯(DBS)，塑化劑，其為油(並非固體材料)，可從Aldrich取得。

【0047】Eudragit E100，以甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯為基底的離子性共聚物，由Evonik Nutrition & Care GmbH製造。

【0048】魯比前列酮，活性藥學成分(API)。

【0049】聚乙二醇，具有約6000道耳吞的分子量，PEG-6000，可從TCI Chemicals取得。

【0050】聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，亦習知為聚維酮(Povidone)，Kollidon® 17PF USP，由BASF製造。

【0051】聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)，亦習知為共聚維酮(Copovidone)，Kollidon® VA64 USP，由BASF製造。

【0052】滑石，潤滑劑，可從BRENNTAG取得。

【0053】乳糖，乳糖單水合物USP/JP，可從Maruishi Pharmaceutical取得。

【0054】甘露醇：PEARLITOL® 200 SD，由Roquette製造。

【0055】葡萄糖，右旋糖USP/葡萄糖 JP，可從Wako Pure Chemical Industries取得。

【0056】羥丙基纖維素(HPC)，USP/JP，可從Nippon Soda取得。

【0057】羥丙基甲基纖維素(HPMC)，亦習知為 Hypromellose USP/JP，可從Sigma Aldrich取得。

【0058】微晶纖維素粉末(MCC粉末)：CEOLUS® UF-702，由Asahi Kasei製造。

【0059】玉米澱粉，USP/JP，可從Wako Pure Chemical Industries取得。

【0060】鋁酸鎂偏矽酸鹽(MgAMS)，可從Tomita Pharmaceutical取得。

#### **實施例1A：魯比前列酮-賦形劑接觸穩定性研究**

【0061】使用各種賦形劑與魯比前列酮藥以大約50:50比例製備用於研究的測試樣本。隨後將該等製備的混合物置於55°C的加速應力穩定條件下10天。10天後，藉由適宜的HPLC方法分析該等樣本，以測定試樣(剩餘的魯比前列酮份量)與由於魯比前列酮降解所產生的雜質。結果顯示於表1A。

表1A

賦形劑	魯比前列酮	
	55°C 10 天	
	試樣 (初始%)	總雜質
無 (僅有魯比前列酮)	42.3%	59.0%
Cellets® 350	40.2%	61.0%
PVP	85.6%	14.5%
PVP-VA	83.4%	17.7%
Eudragit E100	9.9%	95.7%
PEG-6000	9.9%	70.3%
滑石	34.9%	68.3%
DBS	78.9%	22.6%
Aerosil® R972 Pharma	41.5%	61.0%

### 實施例1B: 魯比前列酮-賦形劑接觸穩定性研究(固體溶液)

【0062】以約50:50與約99:1的比例混摻各種賦形劑與魯比前列酮藥來製備用於研究的另外的測試樣本。固體溶液係藉由混合魯比前列酮/MeCN與賦形劑/MeCN、將該等混合物合併且隨後藉由抽乾去除溶劑來製備。隨後將製備的混合物置於55°C的加速應力穩定條件下10天。10天後，藉由HPLC方法分析該等樣本，以測定剩餘的魯比前

列酮份量與由於魯比前列酮降解所產生的雜質。

【0063】 50:50溶液的結果顯示於表1B，其中魯比前列酮和PVP、PVP-VA與DBS的固體溶液的穩定性係相對較高。後者(DBS)是一種油，而且是用作在粒劑與珠粒上塗膜的習用塑化劑。它在一些魯比前列酮珠粒調配物中作為穩定劑可能是有用的，但並非較佳的組分。

【0064】 相較於50:50固體溶液，99:1固體溶液的結果顯示魯比前列酮和PVP與PVP-VA的固體溶液具有相對較高的穩定性。不受限於任何特定的解釋，據信魯比前列酮分子是被相對增加數量的加強穩定性的賦形劑分子所包圍。

表1B

賦形劑	固體溶液 50:50		固體溶液 99:1	
	初始 %	55°C 10d 雜質	初始 %	55°C 10d 雜質
Cellets	48.4	31.4	29.3	51.5
PVP	86.8	4.7	100.2	0.0
PVP-VA	83.9	5.5	99.4	0.0
Eudragit E	17.6	73.9	75.5	11.4
PEG 6000	14.1	67.8	24.6	49.2
滑石	39.3	40.3	16.3	70.4
DBS (液體)	83.5	7.8	97.6	1.8
Aerosil	44.9	34.5	37.4	42.7
乳糖	43.6	36.6	40.2	39.5
甘露醇	48.7	31.3	33.1	45.5
葡萄糖	46.7	33.6	33.7	47.5
HPC	45.0	34.2	76.8	12.8
HPMC	48.7	31.6	69.5	18.1
MCC 粉末	44.5	34.5	34.5	57.8
玉米澱粉	48.7	29.8	44.1	33.7
MgAMS	15.9	73.4	-	ND
無 僅有魯比前列酮	44.4	33.5	44.4	35.5

### 實施例1C：魯比前列酮-賦形劑接觸穩定性研究(機械混合粉末)

【0065】以大約50:50與 99:1比例直接(機械)混合各種賦形劑與魯比前列酮藥來製備測試樣本。魯比前列酮與賦形劑的機械混合係藉由使用習用研磨機混摻該等來進行。隨後將製備的混合物置於55°C的加速應力穩定條件下10天。10天後，藉由HPLC分析該等樣本，以測定剩餘的魯比前列酮份量與由於魯比前列酮降解所產生的雜質。結果顯示於表1C。由於機械混合粉末所致而觀察到的魯比前列酮的穩定性增加僅在PVP與PVP-VA看到。然而，該穩定性增加並不如實施例1B就固體溶液所觀察到的大。不受限於任何特定的解釋，據信此結果是由於相對較少的完全混合。

表1C

賦形劑	機械混合粉末 50:50		機械混合粉末 99:1	
	初始%	55°C 10d 雜質	初始%	55°C 10d 雜質
Cellets	80.0	32.3	不可混合	
PVP	73.5	9.2	89.5	7.4
PVP-VA	74.8	8.8	82.8	7.0
Eudragit E	23.0	66.1	43.0	30.4
PEG 6000	22.6	56.2	18.5	57.1
滑石	47.3	35.6	18.9	66.5
DBS (液體)	-	-	-	-
Aerosil	48.1	32.6	79.4	13.0
乳糖	64.1	16.0	23.1	59.7
甘露醇	55.3	29.7	24.5	52.4
葡萄糖	53.1	20.8	45.3	29.1
HPC	58.2	21.9	73.6	14.4
HPMC	67.0	21.8	73.2	16.8
MCC 粉末	49.0	32.4	11.4	73.8

玉米澱粉	43.4	33.5	33.1	45.4
MgAMS	12.6	78.0	-	
無 僅有魯比前列酮	55.6	24.5	55.6	24.5

### 實施例2：魯比前列酮/聚合物層穩定性測試

【0066】魯比前列酮/聚合物溶液係於丙酮(HPLC級，EMD)製成10 wt%固體。將約2.5 g的各個聚合物溶液移到鋁盤(~10 cm直徑)並於40 °C乾燥至少4小時，以形成約100 μm厚度的藥/聚合物層。目視檢查所得膜的膜完整性。隨後將所有薄膜置於55 °C強制空氣對流烘箱中並在10天後檢查外觀變化。各個個別藥/聚合物的外觀係整理於表2。

表2

魯比前列 酮 - 聚合 物比例	聚合物	t = 0 觀察	55 °C， 10 天觀察
1 : 199	PVP	與純聚合物 膜相同	無外觀變化
1 : 399	PVP-VA	與純聚合物 膜相同	無外觀變化

### 實施例3：多層珠粒調配物的製備

【0067】使用底部噴霧流化床(VFC-LAB Micro Flo-coater)塗覆方法，於30-60 g規模將球形微晶纖維素顆粒(Cellets® 350)依序地包覆聚合物屏障(PVP或PVP-VA)層、魯比前列酮(Lubi)/聚合物層、密封包衣(PVP或PVP-VA)與防水外層(聚甲基丙烯酸酯 Eudragit E

100)。表3報導聚合物、噴霧溶液濃度、溶劑系統、與方法參數，包括床溫( $T_{bed}$ )、溶液進料速率(Q)與噴嘴霧化壓力(P)。塗覆重量係藉由將聚合物層重量除以總產物重量(即，聚合物層與基材的重量)來計算。在塗覆各層後，於40 °C強制對流烘箱進行二次托盤乾燥步驟過夜，以去除殘餘的丙酮。

表3

聚合物	Conc/ 溶劑 (wt %)	參數				塗覆 重量 %
		氣流 (LPM)	$T_{床}$ (°C)	Q (g/min)	P (psi)	
PVP	6% , 於丙 酮	120-150	18-23	2.5-2.7	10.0	20/25*
PVP-VA	6% , 於丙 酮	120-150	18-23	2.5-2.7	10.0	20/25*
Lubi: PVP = 1:199 Lubi: PVP-VA = 1:399	6% , 於丙 酮	120-150	18-23	2.5-2.7	10.0	20
Eudragit E100	6% , 於丙 酮	150-250	18-23	2.5-2.7	10.0	33

\*屏障包衣重量 = 20% 與密封包衣重量 = 25%

#### 實施例4：多層珠粒調配物與顆粒尺寸分佈測定

【0068】經塗覆的珠粒係如實施例3說明般製備。珠粒在塗覆前後的依序顆粒尺寸係藉由雷射繞射使用 Malvern Mastersizer 300 以 Aero S 單位 (Malvern

Instruments)測定。D10、D50與D90直徑係用於定性粉末的顆粒尺寸分佈。舉例而言，D50直徑是由較小顆粒構成的50%樣本質量的直徑。在各個塗覆步驟前後的顆粒尺寸分佈係經由雷射繞射測量，結果顯示於表4，下列縮寫：Cellets = Cellets® 350，Lubi = 魯比前列酮與 E = Eudragit® E100。

表4

調配物	經塗覆珠粒描述	塗覆 W t %	D <sub>10</sub> (μm)	D <sub>50</sub> (μm)	D <sub>90</sub> (μm)
1	PVP Cellets	20	460	523	586
	Lubi/PVP=1/199, PVP Cellets	20	476	561	657
	PVP, Lubi/PVP, PVP Cellets	25	487	615	775
	E, PVP, Lubi/PVP, PVP Cellets	33	540	709	935
2	PVP-VA Cellets	20	459	513	577
	Lubi/PVP-VA=1/399, PVP-VA Cellets	20	475	551	640
	PVP-VA, Lubi/PVP-VA, PVP-VA Cellets	25	469	597	754
	E, PVP-VA, Lubi/PVP-VA, PVP-VA Cellets	33	567	721	926
3	PVP-VA/PEG Cellets	20	460	509	573
	Lubi/PVP-VA/PEG=1/380/20, PVP-VA/PEG Cellets	20	468	550	646
	PVP-VA/PEG, Lubi/PVP-VA/PEG, PVP-VA/PEG Cellets	25	494	605	738
	E, PVP-VA/PEG, Lubi/PVP-VA/PEG, PVP-VA/PEG Cellets	33	568	713	903

【0069】如表4所示，最後產物的顆粒尺寸係大致上小於1 mm，其為用於水中的口服懸浮液給藥或用於撒在軟

質食品上的適宜尺寸。

### 實施例5：溶出測試

【0070】兩階段溶出測試(即，中性pH → 胃的pH)係使用Distek的2100C型號USP第2型溶出裝置在如實施例3說明般製備的經塗覆珠粒上進行，以模擬給藥過程，並將中性溶出介質(HPLC級水，帶有1% Kolliphor RH40，BASF)預熱至37.0 °C。全部實驗皆重複進行兩次。樣本的分析係使用HPLC-MS執行。全部三個調配物在中性溶出介質中振盪1小時後，顯示可忽略的藥物釋放，而在添加1N HCl至該介質中後，幾乎立刻釋放藥物。此指出多層珠粒不僅不溶於中性pH水，而且在此類條件下具有最小的透水性，一旦周圍的pH降低至胃的pH，則快速溶解，並將藥物釋放至介質中。

### 實施例6 – 多層珠粒製備方法

【0071】下列步驟係用於製備其他批次的本發明之多層珠粒：

- (a)在流化床塗覆機中載入所需份量的微晶纖維素珠粒；
- (b)將PVP-VA溶在丙酮中並製備PEG 6000水溶液來製備底塗溶液；
- (c)添加滑石並使來自步驟(b)的溶液和滑石混合；
- (d)噴塗來自步驟(c)的塗覆溶液；
- (e)使第一塗層後的珠粒乾燥；

- (f)進一步使該等珠粒乾燥，以去除溶劑；
- (g)在流化床塗覆機中載入該等珠粒；
- (h)將所需份量的魯比前列酮置入先前製備的PVP-VA的丙酮溶液中，並加入PEG 6000與滑石
- (i)以來自步驟(h)的溶液噴塗該等珠粒；
- (j)使第二塗層後的該等珠粒乾燥；
- (k)進一步使該等珠粒乾燥，以去除溶劑；
- (l)在流化床塗覆機中載入該等珠粒；
- (m)製備PVP-VA於丙酮中的密封塗覆溶液並製備PEG 6000溶液並與滑石混合
- (n)以來自步驟(m)的溶液噴塗該等珠粒；
- (o)使第三塗層後的該等珠粒乾燥；
- (p)進一步使該等珠粒乾燥，以去除溶劑；
- (q)在流化床塗覆機中載入該等珠粒；
- (r)將胺基甲基丙烯酸酯/丙酮溶液與PEG 6000和滑石混合來製備塗覆溶液
- (s)以來自步驟(r)的溶液噴塗該等珠粒；
- (t)使第四塗層後的該等珠粒乾燥；
- (u)進一步使該等珠粒乾燥，以去除溶劑；以及
- (v)分選該等珠粒，以去除凝聚體和微粒。

【0072】本發明之多層珠粒的一例示組成物係說明於表6。使用雷射繞射的顆粒尺寸測試顯示D90顆粒尺寸為0.752 mm。

表6

成分	組成物(% w/w)	功能
魯比前列酮	0.024	API
微晶纖維素	39	核心
PVP-VA	26	API 結合劑 & 穩定劑
滑石	13	潤滑劑
聚乙二醇	3	塑化劑
甲基丙烯酸共聚物	19	釋放修飾劑
水	*	溶劑
丙酮	*	溶劑
總共	100	

\*用作溶劑並於乾燥期間去除

### 實施例7 - 多層珠粒製備方法

【0073】本發明之多層珠粒的另一例示組成物係說明於表7。

表7

成分	組成物(% w/w)	功能
魯比前列酮	0.024	API
微晶纖維素	26	核心
共聚維酮	29	API 結合劑 & 穩定劑
滑石	15	潤滑劑
聚乙二醇	4	塑化劑

甲基丙烯酸共聚物	26	釋放修飾劑
水	*	溶劑
丙酮	*	溶劑
總共	100	

### 實施例8 – 珠粒的穩定性與溶出

【0074】本發明之多層珠粒係於應力條件下測試穩定性。使該等珠粒在玻璃小瓶中、於55°C維持10天，以測定穩定性。對該等珠粒進行兩階段溶出測試(即，中性pH → 胃的pH)。溶出測試係如Paddle方法(裝置2)所指示，於37°C溶解(USP <711>)在HCO-40：聚乙二醇40氫化蓖麻油介質(習知為Kolliphor RH40 (BASF))來進行。表8顯示如實施例7所述般製備的魯比前列酮珠粒的剩餘的魯比前列酮份量、相關降解物質的出現與溶出性能。魯比前列酮與相關降解物質的份量係藉由HPLC分析。通過溶出測試的標準係如下列：階段1目標 - 不超過20%的標示量於30 mins內釋放在帶有表面活性劑(1% HCO-40)的水中；階段2目標 - 不少於60% (Q)的標示量於60 mins內釋放在帶有表面活性劑(1% HCO-40)的0.1 N HCl中。

表8

測試項目	初始	55°C, 10 天
試驗% (初始%)	105.3% (=100%)	105.5% (100.2%)
相關物質	0%	0.2%
溶出測試	通過	通過

**實施例9 – 藥學組成物：撒珠膠囊**

【0075】將本發明之多層珠粒和0.5 wt%滑石混合。將尺寸0的羥丙基甲基纖維素藍/白撒珠膠囊填充該多層珠粒與滑石混合物。

**實施例10 – 溶出測試：撒珠膠囊**

【0076】兩階段溶出測試(即，中性pH → 胃的pH，如上所述)係於如上文般製備的含魯比前列酮珠粒的撒珠膠囊上進行。將來自該膠囊的多層珠粒撒入該溶出介質中，並如實施例8所述般進行溶出測試。圖2顯示在中性水性環境裡，很少或沒有藥物釋放，而整個剩餘藥物在酸性環境(像是胃)中釋放的溶出曲線。

**實施例11 -撒珠膠囊的穩定性與溶出**

【0077】如上文所述般製備在羥丙基甲基纖維素膠囊內的撒珠一帶有24 µg魯比前列酮和多層珠粒一係用於測試穩定性和溶出。穩定性研究係使用帶有乾燥劑的HDPE螺旋瓶蓋瓶子進行。於25°C/60% RH及於40°C/75% RH長達3個月的穩定性數據係顯示於表9與10。如下所示，該批次顯示良好的穩定性。

表9：於25°C/60% RH的穩定性測試

測試項目		測試點	初始	1 個月	3 個月
描述			白(主體)與藍(蓋)硬質 HPMC 膠囊，填有白色珠粒	無改變	無改變
鑑定(HPLC)			相符	-	-
試驗(初始%)			94.2% (=100%)	93.7% (99.5%)	92.3% (98.0%)
相關物質			0%	0%	0%
溶出測試	階段 1	15 min	2.6%	1.5%	0.0%
		30 min	2.7%	2.4%	0.0%
		60 min	3.6%	3.4%	0.0%
	階段 2	5 min	49.4%	61.9%	56.9%
		15 min	70.5%	78.2%	69.7%
		30 min	83.4%	89.2%	82.9%
		45 min	84.8%	91.1%	92.1%
		60 min	89.9%	92.8%	94.2%
		90 min	99.4%	96.4%	89.4%
		120 min	105.8%	103.1%	96.4%

表10：於40°C/75% RH的穩定性測試

測試項目		測試點	初始	1 個月	2 個月	3 個月
描述			白(主體)與藍(蓋)硬質 HPMC 膠囊，填有白色珠粒	無改變	無改變	無改變
鑑定(HPLC)			相符	-	-	-
試驗(初始%)			94.2% (=100%)	91.7% (97.4%)	92.9% (98.6%)	91.6% (97.2%)
相關物質			0%	0%	0.2%	0.2%
溶出測試	階段 1	15 min	2.6%	0.0%	0.0%	0.0%
		30 min	2.7%	0.0%	0.0%	0.0%
		60 min	3.6%	0.0%	1.1%	0.9%
	階段 2	5 min	49.4%	59.9%	78.4%	47.6%

	15 min	70.5%	76.9%	91.1%	69.3%
	30 min	83.4%	83.3%	92.8%	77.2%
	45 min	84.8%	92.3%	93.9%	79.3%
	60 min	89.9%	91.3%	94.7%	81.7%
	90 min	99.4%	97.4%	95.0%	95.9%
	120 min	105.8%	99.7%	97.9%	98.9%

### 實施例12 - 撒珠膠囊和蘋果醬的穩定性

【0078】進行一體外測試，以建立該藥魯比前列酮在一意圖給藥載體(蘋果醬)中的化學相容性。將來自一顆膠囊的撒珠(珠粒含有24 µg魯比前列酮)和蘋果醬、TREE TOP蘋果醬(無添加糖)、5 g (在茶匙上)合併。使該等珠粒維持於室溫並於0、5、10、20 min取樣。

【0079】將膠囊內容物撒在蘋果醬上之後，藉由傾析和(以水)潤洗來回收珠粒，隨後測定珠粒(試樣)的API含量。結果顯示於表11，該等指出一在和蘋果醬混合長達20 mins時一珠粒的良好化學相容性(雖然期望患者在前5分鐘就食用)。該結果亦確認功能性塗覆(酸溶層)在撒在蘋果醬上時防止了API從該珠粒調配物滲出。

表11.

試驗結果	0 min	5 min	10 min	20 min
蘋果醬上的珠粒 (剩餘的 API %)	97.7%	97.2%	97.1%	93.2%

【0080】本發明包括實質上如前文所述並參照實施

例與圖式的所有具體例與變化例。雖然本案已揭露本發明的各種具體例，但根據熟習此藝者的普通常識，可在本發明範疇以內進行調整和修飾。

### 【符號說明】

#### 【0081】

101…核心顆粒

102…屏障層

103…聚合物包藥層

104…密封層

105…外層



201815383

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

用於藥學用途之多層珠粒

### 【英文發明名稱】

MULTILAYER BEADS FOR PHARMACEUTICAL USE

### 【中文】

揭示了用於藥學用途之具有一聚合物包藥層的多層珠粒。所揭示用於藥學用途之多層珠粒具有(a)一核心顆粒；(b)一任擇的屏障層，其塗覆在該核心顆粒的表面上；(c)一聚合物包藥層，其塗覆在該核心或該屏障層的表面上(d)一任擇的密封層，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上；以及(e)任擇地一或多個外層，其在該聚合物包藥層或該密封層的外面。該聚合物包藥層基本上由下列構成：(i)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及(ii)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。該聚合物包藥層可為該藥在該聚合物中的固體分散物。亦揭示了包含複數個多層珠粒和一藥學上可接受的賦形劑的藥學組成物以及治療腸胃病症的方法。

### 【英文】

Multilayer beads for pharmaceutical use having a drug-in-polymer layer are disclosed. The disclosed multilayer beads for pharmaceutical use have (a) a core particle; (b) an optional barrier layer coated on the surface of the core particle; (c) a drug-in-polymer layer coated on the surface of the core or the barrier layer, (d) an optional sealant layer coated on the surface of the drug-in-polymer layer; and (e) optionally one or more outer layers external to the drug-in-polymer layer or the sealant layer. The drug-in-polymer layer consists essentially of (i) a drug selected from the group consisting of a 15-keto prostaglandin drug, a 13,14-dihydro prostaglandin drug, and a 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin drug; and (ii) a polymer selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinylacetate copolymer or a mixture thereof. The drug-in-polymer layer may be solid dispersion of the drug in the polymer. Pharmaceutical compositions comprising a plurality of multilayer beads and a pharmaceutically acceptable excipient and methods of treating a gastrointestinal disorder are also disclosed.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

101…核心顆粒

102…屏障層

103…聚合物包藥層

104…密封層

105…外層

【特徵化學式】

(無)

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種用於藥學用途之多層珠粒，其包含：

- (a)一核心顆粒；
- (b)一任擇的屏障層，其塗覆在該核心顆粒的表面上；
- (c)一聚合物包藥層(drug-in-polymer layer)，其塗覆在該核心顆粒的表面上，或當該屏障層存在時，其塗覆在該屏障層的表面上，

其中該聚合物包藥層基本上由下列構成：

(i)一藥，其選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及

(ii)一聚合物，其選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物；

(d)一任擇的密封層，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上；  
以及

(e)任擇地一或多個外層，其在該聚合物包藥層的外面，或當該密封層存在時，其在該密封層的外面。

【第2項】 如請求項1之多層珠粒，其中該藥係選自由下列構成之群組：

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(魯比前列酮(lubiprostone))；

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊

基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基} 庚酸(考前列酮(cobiprostone))；

(+)-異丙基(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸酯(異丙基烏諾前列酮(isopropyl unoprostone))；

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸；

(-)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環戊基]庚酸；以及

(E)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環戊基]庚-2-烯酸。

【第3項】 如請求項1或2之多層珠粒，其中該藥為魯比前列酮。

【第4項】 如請求項1、2或3中任一項之多層珠粒，其中該聚合物包藥層為該藥與聚合物的混摻物或該藥在該聚合物中的固體分散物。

【第5項】 如請求項1、2、3或4中任一項之多層珠粒，其中存在於該多層珠粒內的藥量係介於約0.01 µg至約0.2 µg、自約0.02 µg至約0.1 µg、或自約0.04 µg至約0.08 µg的範圍。

【第6項】 如請求項1至5中任一項之多層珠粒，其中該藥係以藥對聚合物的相對份量為介於每0.2份聚合物1份藥至高達每200份聚合物、每400份聚合物、每500份聚合物、每1,000份聚合物、和每10,000份聚合物約1份藥的範圍。

圍存在於該聚合物包藥層中。

【第7項】 如請求項4之多層珠粒，其中該聚合物包藥層為該藥在該聚合物中的固體分散物。

【第8項】 如請求項1至7中任一項之多層珠粒，其中該核心顆粒係選自由下列構成之群組：微晶纖維素顆粒、二氧化矽顆粒與糖顆粒。

【第9項】 如請求項1至8中任一項之多層珠粒，其具有一屏障層且該屏障層為一聚合物，該聚合物係選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。

【第10項】 如請求項1至9中任一項之多層珠粒，其具有一密封層且該密封層為一聚合物，該聚合物係選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。

【第11項】 如請求項1至10中任一項之多層珠粒，其具有一或多個外部外層(outer external layers)，該外部外層係選自由以甲基丙烯酸酯為基底的聚合物構成之群組。

【第12項】 一種藥學組成物，包含複數個如請求項1至11中任一項之多層珠粒和一藥學賦形劑。

【第13項】 如請求項12之藥學組成物，其中該複數個多層珠粒係含在膠囊、藥囊(sachet)或藥袋(pouch)內。

【第14項】 如請求項12之藥學組成物，其中該複數個多層珠粒合併起來為該藥的單位藥量，較佳介於約1  $\mu\text{g}$ 至約1,500  $\mu\text{g}$ 、自約1  $\mu\text{g}$ 至約75  $\mu\text{g}$ 、自約4  $\mu\text{g}$ 至約50  $\mu\text{g}$ 、

或自約8  $\mu\text{g}$ 至約25  $\mu\text{g}$ 的範圍或尤其可為4、12、8、16或24  $\mu\text{g}$ 。

【第15項】一種治療一腸胃病之方法，該方法包含將一治療有效量的在如請求項12、13或14之藥學組成物內的多層珠粒口服投予至對其有需求之患者的步驟。

【第16項】如請求項15之方法，該方法包含將該藥學組成物撒入水中或撒在軟質食物上，並使該患者吞服包含撒著該多層珠粒的該水或食物。

【第17項】如請求項15或16之方法，其中該腸胃病係與功能失調的第2型氯離子通道有關，包括選自由下列構成之群組的病症：慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘、和腸躁症所伴隨的便秘。

【第18項】一種如請求項12、13或14中任一項之藥學組成物用於治療一腸胃病症的用途。

【第19項】如請求項18之藥學組成物的用途，其中與功能失調的第2型氯離子通道有關的該腸胃病包括選自由下列構成之群組的病症：慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘、腸躁症所伴隨的便秘和兒童功能性便秘。

【第20項】一種藥在聚合物中的固體分散物，其基本上係由下列構成：

(a)一藥，其選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及

(b)一聚合物，其選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯

烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。

【第21項】如請求項20之固體分散物，其中該藥係選自由下列構成之群組：

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(魯比前列酮)；

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(考前列酮)；

(+)-異丙基(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸酯(異丙基烏諾前列酮)；

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸；

(-)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環戊基]庚酸；以及

(E)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環戊基]庚-2-烯酸。

【第22項】如請求項21之固體分散物，其中該藥為魯比前列酮。

【第23項】如請求項20至22中任一項之固體分散物，其中該藥係以藥對聚合物的相對份量為介於每0.2份聚合物1份藥至高達每200份聚合物、每400份聚合物、每500份聚合物、每1,000份聚合物、和每10,000份聚合物約1份

藥的範圍存在。

【第24項】一種藥學組成物，其包含如請求項20至23中任一項之固體分散物和藥學上可接受的賦形劑，其中該藥係以一藥學有效量存在，以治療一腸胃病。

【第25項】一種藥在聚合物中的固體調配物，其基本上由下列構成：

(a)一藥，選自由下列構成之群組：15-酮基前列腺素藥、13,14-二氫前列腺素藥、和13,14-二氫-15-酮基前列腺素藥；以及

(b)一聚合物，選自由下列構成之群組：聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或其等之混合物。

【第26項】如請求項25之固體調配物，其中該藥係選自由下列構成之群組：

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-二氟戊基)-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(魯比前列酮)；

(-)-7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊基]-2-羥基-6-側氧基八氫環戊二烯并[b]吡喃-5-基]庚酸(考前列酮)；

(+)-異丙基(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸酯(異丙基烏諾前列酮)；

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羥基-2-(3-側氧基癸基)環戊基]庚-5-烯酸；

(-)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環

戊基]庚酸；以及  
(E)-7-[(1R,2R)-2-(4,4-二氟-3-側氧基辛基)-5-側氧基環  
戊基]庚-2-烯酸。

【第27項】如請求項26之固體調配物，其中該藥為魯比前列酮。

【第28項】如請求項25-27中任一項之固體調配物，其中該藥係以藥對聚合物的相對份量為介於每0.2份聚合物1份藥至高達每200份聚合物、每400份聚合物、每500份聚合物、每1,000份聚合物、和每10,000份聚合物約1份藥的範圍存在。

【第29項】一種藥學組成物，其包含如請求項25至28中任一項之固體分散物和一藥學上可接受的賦形劑，其中該藥係以一藥學有效量存在，以治療一腸胃病。

【第30項】如前述藥學組成物中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物為一固體劑型，當在37°C與200 rpm的810 ml中性水與90ml 1N HCl中以USP第2型溶出裝置測量時，該固體劑型在30分鐘內釋放至少70%的該劑型所包含之藥量。

【第31項】如請求項1至10中任一項之多層珠粒，其具有包含一聚合物的一外層，該聚合物在介於5至8之範圍的pH下為不溶的，且在介於1至4之範圍的pH下為可溶的；或者在介於6至8的範圍之pH下為不溶的，且在介於1至5之範圍的pH下為可溶的。

【第32項】如請求項1至10中任一項之多層珠粒，其

中該層是被噴塗的。

【第33項】如請求項32之多層珠粒，其中該層是被噴塗的且用於噴塗的溶劑是丙酮。

【第34項】如請求項32或33之多層珠粒，其中該噴塗係在不超過30°C的溫度下進行。

【第35項】如請求項32至34中任一項之多層珠粒，其中該塗層係在不超過45°C的溫度下乾燥。

【第36項】一種固體藥學調配物，其包含如請求項25之藥在聚合物中的固體調配物，其中該固體調配物係呈顆粒形式，以及任擇地，一或多個藥學上可接受的賦形劑。

【第37項】如請求項36之固體藥學調配物，當在37°C與200 rpm的810 ml中性水與90ml 1N HCl中以USP第2型溶出裝置測量時，該固體藥學調配物在30分鐘內釋放至少70%的魯比前列酮或其藥學上可接受的鹽、異構物、代謝物或前驅藥。

【第38項】如請求項36之固體藥學調配物，其中該藥學上可接受的賦形劑為一或多個填充劑、延展劑、結合劑、保濕劑、崩解劑、吸收促進劑、濕潤劑、吸附劑、潤滑劑、塑化劑或緩衝劑。

【第39項】如請求項38之固體藥學調配物，其中該藥學上可接受的賦形劑為澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、矽酸、藻酸鹽、藻酸、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、阿拉伯膠、甘油、瓊脂、碳酸鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、複合矽酸鹽、碳酸鈉、石蠟、四級銨化合物、鯨蠟醇、甘

油單硬脂酸酯、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、月桂基硫酸鈉、高嶺土、膨潤土、滑石、聚乙二醇、或其等之混合物。

【第40項】如請求項39之固體藥學調配物，其中該藥學上可接受的賦形劑為滑石、聚乙二醇或其等之組合物。

【第41項】一種治療慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘、和腸躁症所伴隨的便秘的方法，該方法包含將如請求項36之固體藥學組成物投予至對其治療有需求的患者的步驟。

【第42項】如請求項41之方法，其中該患者為兒童患者或老年患者。

【第43項】如請求項12至14中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物為固體口服劑型。

【第44項】如請求項43之固體口服劑型，其中該固體口服劑型含有24  $\mu\text{g}$ 魯比前列酮。

【第45項】如請求項44之固體口服劑型，當在37°C與200 rpm的810 ml中性水與90ml 1N HCl中以USP第2型溶出裝置測量時，該固體口服劑型在30分鐘內釋放至少70%的該劑型所包含之藥量。

【第46項】如請求項43之固體口服劑型，其中該藥學調配物所含的藥學上可接受的賦形劑是一或多個填充劑、延展劑、結合劑、保濕劑、崩解劑、吸收促進劑、濕潤劑、吸附劑、潤滑劑、塑化劑或緩衝劑。

【第47項】如請求項46之固體口服劑型，其中該藥學上可接受的賦形劑為澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、

矽酸、藻酸鹽、藻酸、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、阿拉伯膠、甘油、瓊脂、碳酸鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、複合矽酸鹽、碳酸鈉、石蠟、四級銨化合物、鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、月桂基硫酸鈉、高嶺土、膨潤土、滑石、聚乙二醇、或其等之混合物。

【第48項】如請求項47之固體口服劑型，其中該藥學上可接受的賦形劑為滑石、聚乙二醇或其等之組合物。

【第49項】一種治療慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘、腸躁症所伴隨的便秘或兒童功能性便秘之方法，該方法包含將如請求項43至48中任一項之固體口服劑型投予至對其有需求之患者的步驟。

【第50項】如請求項49之方法，其中該患者為兒童患者或老年患者。

【第51項】一種多層珠粒，其包含：

- a. 一核心顆粒，其包含微晶纖維素；
- b. 一屏障層，其塗覆在該核心顆粒的表面上，該屏障層包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物；
- c. 一聚合物包藥層，其塗覆在該屏障層的表面上，該聚合物包藥層包含治療有效量的魯比前列酮或其藥學上可接受的鹽、異構物、代謝物或前驅藥和乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物；
- d. 一密封層，其塗覆在該聚合物包藥層的表面上，該密封層包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物；以及
- e. 一外層，其塗覆在該密封層的表面上，該外層包含

了包含甲基丙烯酸丁酯的共聚物。

【第52項】如請求項51之多層珠粒，其中該屏障層、外層或其等之任何組合包含一或多個藥學上可接受的賦形劑。

【第53項】如請求項52之多層珠粒，其中該一或多個藥學上可接受的賦形劑為滑石、聚乙二醇或其等之組合物。

【第54項】如請求項51之多層珠粒，其中一或多個藥學上可接受的賦形劑被包括在該多層珠粒的任何兩層之間。

【第55項】如請求項54之多層珠粒，其中該一或多個藥學上可接受的賦形劑為滑石。

【第56項】如請求項51之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以該藥在該聚合物中的混摻物存在於該聚合物包藥層中。

【第57項】如請求項56之多層珠粒，其中存在於該多層珠粒中的魯比前列酮份量係自約0.01  $\mu\text{g}$ 至約0.2  $\mu\text{g}$ 。

【第58項】如請求項57之多層珠粒，其中存在於該多層珠粒中的魯比前列酮份量係自約0.02  $\mu\text{g}$ 至約0.1  $\mu\text{g}$ 。

【第59項】如請求項58之多層珠粒，其中存在於該多層珠粒中的魯比前列酮份量係自約0.04  $\mu\text{g}$ 至約0.08  $\mu\text{g}$ 。

【第60項】如請求項56之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以介於每0.2份聚合物1份魯比前列酮至每10,000份聚合物1份魯比前列酮的範圍的份量存在於該聚合物包藥層中。

【第61項】如請求項56之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以介於每0.2份聚合物1份魯比前列酮至每1,000份聚合物1份魯比前列酮的範圍的份量存在於該聚合物包藥層中。

【第62項】如請求項56之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以介於每0.2份聚合物1份魯比前列酮至每500份聚合物1份魯比前列酮的範圍的份量存在於該聚合物包藥層中。

【第63項】如請求項56之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以介於每0.2份聚合物1份魯比前列酮至每400份聚合物1份魯比前列酮的範圍的份量存在於該聚合物包藥層中。

【第64項】如請求項56之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以介於每0.2份聚合物1份魯比前列酮至每200份聚合物1份魯比前列酮的範圍的份量存在於該聚合物包藥層中。

【第65項】如請求項56之多層珠粒，其中該魯比前列酮係以介於每0.2份聚合物1份魯比前列酮至每200份聚合物1份魯比前列酮的範圍的份量存在於該聚合物包藥層中。

【第66項】一種膠囊，包含複數個如請求項51之多層珠粒。

【第67項】如請求項66之膠囊，其中存在於該多層珠粒中的魯比前列酮份量係約1  $\mu\text{g}$ 至約75  $\mu\text{g}$ 。

【第68項】如請求項67之膠囊，其中存在於該多層珠粒中的魯比前列酮份量係約24  $\mu\text{g}$ 。

【第69項】一種治療慢性特發性便秘、類阿片引起的便秘或腸躁症所伴隨的便秘之方法，該方法包含將如請求項66之膠囊投予至對其有需求的患者的步驟。

【第70項】如請求項69之方法，其中該患者為兒童患者或老年患者。



